

IL
POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI · FRANCESCO DURANTE



SEZIONE MEDICA

Vol. XXVII — Anno 1920

ROMA

N. 14 — Via Sistina — N. 14

1920

II

POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATARE

FRANCESCO DE RANDE

GIUDIO BACCHELLI

SEZIONE MEDICA

Vol XXVII — Anno 1920

N. 11 — Via Salaria — Roma

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XXVII (1920)

Amantea dott. Giuseppe, libero docente, aiuto nell'Istituto Fisiologico della R. Università di Roma. Pag. 462.

Artom dott. Gustavo, Clinica Neuropatologica della R. Università di Roma. Pagina 473.

Bolaffi dott. Aldo, assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Pisa. Pag. 74.

Bosi dott. Pio, Modena. Pag. 306.

Curatolo dott. Francesco, assistente nell'Istituto di Materia medica della R. Università di Roma. Pag. 439.

Datta dott. Lodovico, libero docente, R. Istituto di Patologia speciale medica dimostrativa e di Clinica medica propedeutica di Torino. Pag. 422.

Economo prof. G., Trieste. Pag. 93.

Fagioli dott. Antonio, libero docente, assistente nell'Istituto di Patologia medica della R. Università di Catania. Pag. 317.

Ferrari dott. Giovanni, aiuto nella Divisione oculistica dell'Ospedale Civile di Venezia. Pag. 301.

Gasbarrini dott. Antonio, libero docente, aiuto nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Pavia. Pag. 435.

Giannuli dott. Francesco, libero docente, primario al Manicomio di S. Maria della Pietà. Pag. 441.

Lenaz dott. Lionello, medico primario dell'Ospedale Civile di Fiume. Pag. 337.

Lorenzani dott. Guido, Istituto di Clinica medica generale della R. Università di Roma. Pag. 174.

Marcialis dott. Giuseppe, Istituto di Patologia e Clinica medica della R. Università di Sassari. Pag. 86, 184.

Micheli prof. Ferdinando, direttore del R. Istituto di Patologia speciale medica di Firenze. Pag. 45.

Moreschi prof. Carlo, direttore incaricato nell'Istituto di Clinica e Patologia medica della R. Università di Sassari. Pagina 216.

Murri prof. Augusto, onorario di Clinica medica nella R. Università di Bologna. Pag. 1.

Pontano prof. Tommaso, libero docente, aiuto nel R. Istituto di Clinica medica di Roma. Pag. 36, 193, 225, 405.

Roccavilla dott. Andrea, libero docente, aiuto di Clinica medica generale nella R. Università di Modena. Pag. 273.

Rusca dott. Carlo Lamberto, assistente di Clinica pediatrica nei RR. Istituti clinici di perfezionamento di Milano. Pagina 256.

Sabatini dott. Giuseppe, libero docente, assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 149.

Schiassi dott. Francesco, aiuto nella 1^a Sezione medica dell'Ospedale Maggiore di Bologna. Pag. 346, 397.

Valagussa dott. Francesco, libero docente, medico primario nell'Ospedale del Bambino Gesù, Direttore dell'Istituto « Emilio Maraini » per lattanti, Roma. Pag. 361.

**Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1920 sulla
Sezione Medica del "POLICLINICO"**

Volume XXVII (1920)

- Acido glicuronico urinario (Sulla ricerca dell'). — Prof. Giuseppe Sabatini. Pagina 149.
- Carbone (Del potere assorbente del) e incompatibilità ad esso legate. — Dott. Pio Bosi. Pag. 306.
- Cloruri nelle malattie febbrili (Contributo allo studio della eliminazione dei). — Dott. G. Marcialis. Pag. 86, 184.
- Echinococchi umane (Intradermo- e sottocutaneoreazione con liquido cistico nelle). — Prof. Tommaso Pontano. Pagina 405.
- Emoglobinuria parossistica da freddo e sua terapia. — Dott. Lodovico Datta. Pagina 422.
- Emoglobinuria parossistica L'autoanafilassi a frigore nell'). — Dott. Francesco Schiassi. Pag. 346, 397.
- Emoglobinurie nei malarici (Contributo allo studio delle). Emoglobnuria da chinina e cinconina. — Prof. Carlo Moreschi. Pag. 216.
- Encefalite letargica (Le lesioni oculari nell'). — Dott. Giovanni Ferrari. Pag. 301.
- Encefalite letargica. — Prof. G. Economo. Pag. 93.
- Epilessia sperimentale da eccitamenti afferenti. — Prof. G. Amantea. Pag. 462.
- Glicuronuria (Contributo clinico sul valore della). — Dott. Guido Lorenzani. Pagina 174.
- Infezioni meningococciche a manifestazioni non abituali. — Dott. Aldo Bolaffi. Pagina 74.
- Influenza (Sull'). eziologia e patogenesi. — Prof. Ferdinando Micheli. Pag. 45.
- Itteri emolitici secondari (Contributo allo studio degli). — Prof. Antonio Fagioli. Pag. 317.
- Itteri emolitici (Sulla patogenesi dei cosiddetti). — Dott. Lionello Lenaz. Pag. 337.
- Malaria (Esame delle più importanti acquisizioni fatte durante la guerra nel campo della). — Prof. Tommaso Pontano. Pag. 193, 225.
- Malaria (Per la casistica della) perniciosa con meningismo ed iposurrenalismo. — Dott. Carlo Lamberto Rusca. Pag. 256.
- Malattie infettive nell'infanzia (Antigenoterapia paraspecifica di alcune). — Prof. Francesco Valagussa. Pag. 361.
- Medici futuri (Dei). — Prof. Augusto Murri. Pag. 1.
- Nervi encefalici (Sindrome dei quattro ultimi). Contributo clinico allo studio dell'innervazione cranica. — Dott. Andrea Roccavilla. Pag. 273.
- Plasmodium vivax (Sulla riproduzione del). Macrogameti nel circolo sanguigno. — Prof. Tommaso Pontano. Pag. 36.
- Pseudo-miopia (La) e la poliomielite cronica. — Prof. F. Giannuli. Pag. 441.
- Tumore del lobo temporale destro (Sopra un caso di) [comprimente il seno cavernoso]. — Dott. Gustavo Artom. Pag. 473.
- Vaccinoterapia (Esperimenti di) per via respiratoria. — Prof. Antonio Gasbarrini. Pag. 435.
- Vitamine (Sulle sostanze dell'urina che spiegano azioni di). — Dott. Francesco Curatolo. Pag. 439.

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

SOMMARIO:

I. A. Murri. — *Dei medici futuri.* — II. T. Pontano. — *Sulla riproduzione dei macrogameti di Plasmodium vivax nel circolo sanguigno.*

I.

AUGUSTO MURRI

Dei medici futuri.

Un antico savio lasciò scritte queste parole: «l'evento è il maestro degli stolti». A questa stregua noi medici non saremmo che degli stolti. Naturalmente uno, che si crede in possesso di verità assolute, non rinunzierà mai facilmente a questa orgogliosa, ma dolce fiducia. Se a furia di deduzioni dal suo dogma egli è pervenuto ad una concezione e invece l'evento non è conforme ad essa, egli pensa che sarebbe da stolto l'abbandonare per questo quel caro principio, cui contraddice l'evento. Ma un medico non può aver dogmi: e crede solo ai fatti. Ha egli pure delle prevenzioni, delle presunzioni, delle previsioni, ma è sempre pronto o, almeno, dovrebbe esser sempre pronto a modificare il suo preconconcetto ogni volta, che l'evento stia contro l'aspettazione.

A noi medici par d'essere uomini di buon senso e, non degli stolti, se riconosciamo gl'insegnamenti delle cose. Noi ci troviamo infatti in ottima compagnia, cioè con tutti i credenti nella scienza sperimentale. Un evento impreveduto insegna all'osservatore di buon senso, che nelle premesse, che avevano ispirato la sua aspettazione, c'era insufficienza od errore. Se lo sperimento non avesse tale valore, perchè dovrebbe mai istituirsi? Se fosse logico preveder l'esito con certezza, allora sì, sarebbe stolto il promuoverlo. Certo si può far vela verso l'Asia e arrivare invece in America: si può provocare una guerra universale colla presunzione di vincerla, facendo i calcoli più ragionevoli sopra una mirabile preparazione militare durata mezzo secolo e nondimeno subire una sconfitta quale un popolo grande, forte, sempre guerresco, sapientissimo non immaginava neppure.

L'evento però può restare del tutto infecondo, se non se ne scruta esattamente il significato e non se ne trae ammaestramento. Se i successori d'Ippocrate avessero compreso, che la parte utile dell'opera di lui era soltanto quella, ch'egli aveva com-

piuto mediante l'osservazione dei malati, essi avrebbero dovuto continuarla incessantemente anzi che contentarsi d'inculcare le conquiste empiriche fatte da lui senza aumentarle seguitando poi, come lui, a vaneggiare intorno a teorie le più insussistenti. Se i successori di Galeno avessero saputo riconoscere, che il suo esempio d'istituire sperimenti sugli animali costituiva il consiglio più importante, che poteva trarsi dalle sue opere, tutti i secoli del Medio Evo, durante i quali la mente dei medici s'esauriva in gare d'erudizione e in vacue disquizioni dottrinali, non sarebbero trascorsi senz'accrescere di preziose notizie la Medicina.

Una storia, s'è veritiera, non è che la narrazione di eventi naturali, umani, sociali, scientifici. Chiunque conosce una tale storia e possiede acume sufficiente può diventare giudice esatto e consigliere benefico. Non per tutti, dunque, l'evento è *un caso*! Solo per coloro, pei quali non rappresenta che questo, l'evento è veramente il maestro — un maestro incompreso da cattivi discepoli. Certo costoro sono i più.

Poichè effetti senza cagioni adeguate sono inconcepibili da ogni mente, che pensa, ogni persona ragionevole si volge a ciò che ha preceduto l'evento per scoprire le azioni, che lo determinarono. E se, investigando, le scorge, il maestro degli stolti diventa il maestro dei sapienti.

Non parrebbe che investigazioni così fatte dovrebbero essere frequenti? Eppure sono così rare, ch'io son mosso a parlarne per porre in rilievo il merito di sir James Mackenzie, al quale la Medicina d'oggi è debitrice d'un libro pregevolissimo, che io considero ispirato dal concetto, che or ora ho emesso. E il merito dell'illustre medico inglese è da pregiare anche di più, perchè a lui non fan difetto titoli, che gli frutteranno ammirazione più larga di questo studio critico generale, il quale dall'analisi del presente trae consigli per migliorare il futuro (1). Sul mercato ordinario degli studi medici un lavoro critico è poco ricercato e poco valutato: invece le indagini pazienti e feconde di sir Mackenzie sui malati di cuore non c'è medico vivente, che non le ammiri, poichè se nessuno può immaginarsi di conoscere fatti, che finora erano ignoti a tutti, nessuno però facilmente concede, che le proprie idee generali abbian bisogno dell'altrui sussidio.

L'intento precipuo del Mackenzie sembra quello di restituire al pratico comune una parte importante nella ricerca scientifica delle malattie. Nei primordi della Medicina era l'opera di lui l'unico strumento d'indagine: oggi egli sembra caduto al grado d'un semplice discepolo e i suoi maestri sono l'anatomico, il fisiologo, il patologo, il batteriologo, il chimico: quanto più il medico pratico sa rifugiarsi sotto l'autorità di questi scienziati, tanto più stima egli gode di sapere adempiere altamente l'ufficio suo. Fu in gran parte da questo concetto, che nacquero gli specialisti, poichè, limitando essi il loro studio, poterono sempre più profittare per la conoscenza d'un organo solo di tutte le nozioni, che gli studiosi di laboratorio andavano rilevando intorno a quello. Nè è da dire, che tale indirizzo non abbia servito ad arricchire di moltissime ed utili cognizioni la Medicina. Se non che, l'ufficio del medico curante sembra per questo ognor più disceso. Oggi l'infermo ci si presenta già provvisto d'una lastra radiografica, d'un'analisi del contenuto gastrico e dell'orina, sa già se

(1) The future of Medicine, by Sir James Mackenzie, London, 1919.

nel suo escreato esistano o manchino i bacilli della tubercolosi, se nel sangue e nel liquido cerebrospinale si riscontri la reazione di Wassermann, se nel fondo dell'occhio fu scoperta una papilla da stasi o una neurite ottica da nefrite cronica: l'otoiatra ci fa conoscere come si trova l'orecchio, il laringologo c'informa sulle condizioni del laringe e della trachea: un collega esegue per noi la cistoscopia, un altro l'esame ginecologico. E non c'è forse un grande progresso in questo? Certamente. Io non ho mai cessato di sostenere, che tutte le indagini parziali sono necessarie quantunque sieno impossibili per un solo medico. Ho veduto de' clinici guardare al laringoscopio, recare qualche provetta d'urina nell'anfiteatro delle lezioni, far trovare sur un tavolo due o tre microscopi, ma non ho veduto mai, non ho appreso mai, che ci fosse un maestro, il quale sapesse eseguire tutte le indagini colla perizia tecnica necessaria, e conseguibile soltanto da chi siasi versato singolarmente a qualcuna di esse. È impossibile far credere allo studente, ch'egli potrebbe arrivare a far tutto da sè: peggio poi incuorarlo a fare ciò che non sa, poichè una ricerca male eseguita tecnicamente è perniziosa per il giudizio. Ciò pone il medico esercente in una certa dipendenza dagli specialisti, tanto più che il pubblico è portato più ad ammirare un congegno fisico o chimico applicato dal medico per l'esame d'un sintoma, che il congegno intellettuale, per cui egli da un'analisi di tutto l'infermo trae il giudizio della malattia. Gli specialisti valgonsi d'ordinario di qualche strumento per scoprire le modificazioni, che la malattia ha fatto subire alla parte del corpo, che costituisce il ristretto campo del loro studio. E poichè ciò, che colpisce i sensi del pubblico ignaro, val sempre di più, che un lavoro cerebrale invisibile, qual'è lo sforzo diagnostico del medico comune, gli specialisti odierni son tenuti in maggiore estimazione dei medici comuni, che hanno il compito di conoscere tutto l'organismo malato e di desumere dalla conoscenza di tutte le singole parti malate la sintesi dell'infermo. Invece lo specialista vede perfettamente la lesione d'una parte, ma ignora tutto il resto o al più sa poco e male della condizione generale dell'infermo e anche dell'influenza, che su di esso esercita la lesione locale da lui studiata.

Invano forse nel libro del Mackenzie si cercherebbero idee originali circa il lavoro intellettuale del medico: vi si troverebbero però pensieri giusti, sempre obliati. Qualche errore riappare ogni tanto in Medicina perchè il vero resta offuscato da concetti nuovi e giusti. Il libro del Mackenzie è un richiamo alla retta e severa applicazione del metodo sperimentale nella Clinica. Questa formula non basterebbe però a specificare l'idea dell'illustre medico inglese, poichè pare impossibile, eppure la mente dei medici è tanto ineducata che considera *sperimentale* solo il lavoro, che si compie in qualche laboratorio. Sarebbe ingiusto negare, che nell'ultimo mezzo secolo una gran luce di scienza non siaci venuta dalla Germania. Essa però usciva o dai numerosi laboratori ottimamente provvisti d'ogni suppellettile e molto popolati di zelanti ricercatori ovvero dalle sale anatomiche animate dallo spirito privilegiato di Rodolfo Virchow più tosto che dalle corsie degli ospedali. I clinici tedeschi cercarono indefessamente d'innestare nella clinica i prodotti del laboratorio: e ciò parve più alta scienza. Quegli esperimenti però erano portati in Clinica, ma erano eseguiti altrove. I compatrioti di Bacone e di Sydenham invece non s'inoltrarono molto in questo territorio largamente percorso dai medici tedeschi: essi si tennero più strettamente all'osservazione de' malati. L'Italia aveva avuto la fortuna di dare

alla Medicina una mente limpidissima, la quale quasi un secolo fa aveva non solo antiveduto, ma anche ben formulato ciò che oggi costituisce l'essenza delle aspirazioni di Mackenzie. Nullameno nè il Bufalini, che così considerò dall'alto le vie, che doveva percorrere il clinico, ebbe poi la forza o la fortuna di dimostrare l'efficacia dei pochi canoni di metodo veramente sperimentale necessari alla clinica, nè tanto meno il pensiero tenacemente, lungamente da lui riaffermato fu fecondato dai suoi successori. I Tommasi, i Concato, i Cantani, clinici valorosissimi, ebbero la direzione del pensiero medico italiano. Essi, però, ignorando o trascurando tutto ciò che già c'era qui, trasportarono di sana pianta tutto quello, che di vero e di utile il lavoro metodico delle scuole tedesche aveva acquisito per la scienza medica, ma anche quello, che sarebbe stato bene di lasciare dov'era. Col vero e coll'utile essi trasportarono qui anche l'imprecisione dei concetti direttivi. Quantunque non si dicesse aperto, che il clinico dovesse esser guidato solo dalle nozioni fornitegli dai laboratori, in realtà però egli era tanto più apprezzato quanto più obbediva alla direzione altrui: così tu trovavi più facilmente chi pensava istologicamente, chi anatomopatologicamente, chi fisiologicamente, chi chimicamente, anzi che uno che pensasse clinicamente.

Costoro si credevano ed erano creduti i veri seguaci del metodo sperimentale. E sperimentale era certo la materia, onde foggiano il giudizio proprio, ma sperimentale non era sempre la via, che seguivano per giungere a conoscere il malato. Quando si dice, che la malattia *non è che la vita in una speciale condizione*, si dice realmente cosa vera. Ma quando da questo si vuol dedurre, che la vita malata si può conoscere interamente coll'inferirla dalle nozioni fisiche o chimiche della vita *non malata* o dalle alterazioni anatomiche o dai germi, che l'autopsia fa scoprire o dalle tentate *imitazioni* della malattia fatte negli organismi inferiori si manca al più essenziale dei precetti del metodo sperimentale, ch'è quello di desumere *direttamente*, il più direttamente che sia possibile, colla verifica immediata le relazioni di due fenomeni naturali. L'inestimabile fortuna della Medicina moderna fu ed è che i medici, nutriti, come mai prima erano stati, di spirito naturalistico, spinsero le indagini della vita sana e della vita morbosa con uno zelo, con un fervore, che non si potrebbero mai esaltare abbastanza. Ma nessuno d'essi, forse abbagliati dalla luce ch'essi stessi avevano potuto sostituire alle tenebre, seppe del tutto difendersi dal demonio delle conclusioni precipitate. La malattia è un processo ordinariamente così complicato, che a guardarla solo da un lato è già *a priori* un errore mentale quasi imperdonabile. Senza parlare delle antiche farneticazioni dei chimici e dei fisici, valga l'esempio più recente dell'anatomia patologica. Che c'è di più intimo coll'occulto processo della malattia se non l'alterazione delle forme e della struttura degli organi? Eppure le pretese dei medici del secolo XIX non c'è oggi uno, che non le ripudi: pensare *anatomicamente*, come inculcava Virchow, certo il più insigne dei patologi del secolo passato, sarebbe oggi un anacronismo. Chi parla più di quella *Patologia cellulare*, che un tempo fu la bibbia dei medici? C'è stato un tempo, e non è lontano, in cui, volendosi scegliere un insegnante di clinica, s'andava a cercarlo nei laboratori d'anatomia patologica. Il Mackenzie oggi rivendica l'importanza del medico di famiglia (*Practitioner*) per l'investigazione delle malattie. Egli dice che nemmeno il medico dell'ospedale o il consulente sono al caso di studiare le manifestazioni del processo morboso, dappoichè i primi fenomeni suscitati dalla causa morbigena sono i

più indicativi della sede e della qualità del processo morboso: a misura che questo s'estende, s'approfonda, s'aggrava, altre parti dell'organismo sono per esso disordinate, la confusione è maggiore, lo sceverare il danno primitivo dalle sue conseguenze è tanto più difficile, l'attribuire l'alterazione d'un organo o di molti a quella, ch'è l'*origo mali*, diventa più pericoloso che mai. Io mi trovai, da giovine, alla scuola di Virchow un giorno, che fu portato alla sezione un cadavere della clinica: il professore Frerichs aveva diagnosticato colera asiatico, ma Virchow negò la diagnosi del clinico.

L'esempio non vale se non per dimostrare come s'arroghino di conoscere le malattie meglio di chi osserva i malati alcuni studiosi, che non sono al caso di considerarne che un aspetto. Il Bufalini, ad esempio, fu sempre considerato dagli anatomici italiani come un illuso, perchè sostenne *sempre* che un'infezione tifosa può, *in casi eccezionali*, non produrre ulcere intestinali: i bigotti di quel tempo lo deridevano, siccome uno, che negasse fede all'anatomia patologica. Questa, secondo essi, dimostrava sempre la dotinenteria, asserzione generata dal loro vizio mentale. Oggi si sa che ci sono dei paratifi e anche delle vere infezioni da bacillo di Eberth senza lesioni intestinali. D'onde l'errore? Naturalmente dal pregiudizio, che l'anatomico è un cultore di scienza sperimentale e che, come tale, può dar lezione al clinico.

Gli esempi sono innumerevoli nella Medicina antica, perchè la tendenza a preferire un'inferenza a un'osservazione è profonda e seducente nella mente dell'uomo. Non c'era bisogno di Bacone e di Galilei per imparar questo. Socrate non diceva forse anch'egli che la fonte della verità sono i fatti? Ma l'anatomico, che non trovava lesioni intestinali, inferiva che la malattia, *la quale egli non aveva osservato*, non era una febbre tifoide. Secondo lui il medico, che l'aveva osservata, non era uno sperimentatore: era un *empirico* cogli occhi bendati.

Oggi la bisogna va forse altrimenti? Oggi basta che un disgraziato abbia per qualche tempo dei disturbi d'occulta origine perchè il medico curante e il medico consulente lo giudichino affetto da intossicazione intestinale o da uricemia. È forse una fisima che nell'intestino possano prodursi e da esso penetrare in circolo sostanze nocive o che un organismo contenga più acido urico di quanto la norma vorrebbe? No: ma il dermatologo battezza senza la minima prova che l'eczema del suo paziente viene da un eccesso di acido urico, che nè egli, nè altri ha verificato: il neurologo battezza il suo neurastenico per un intossicato dall'intestino senza sentir vacillare il suo giudizio per il pensiero, che sarebbe obbligo di sperimentalista il sapere qual'è il veleno penetrato dall'intestino e quali sono le prove della sua penetrazione: basta che uno sperimentatore come Menitschkoff o un patologo come Bouchard, illuminati appena da pochi fatti, v'abbiano costruito sopra un'ipotesi per dar ragione dei fenomeni clinici, perchè il medico pratico si sia creduto in dovere di seguire gl'insegnamenti di questa così detta scienza sperimentale e ci si sia adagiato comodamente sopra!! Egli deve applicare la scienza! Invece è lui, che, primo, dovrebbe produrre la scienza dei corpi, che non sono più sani. E chi dovrebbe *sperimentalmente* farla, se non lui, ch'è l'*unico* che *osserva* la malattia mentre c'è? Dovrebbe esser forse colui, che investiga e talora sa *le cause* che fanno ammalare? colui, che cerca nel cadavere l'*effetto* che la malattia vi ha lasciato? il sapiente dei fenomeni *normali*, che architetta il meccanismo, per cui tali fenomeni potrebbero diventare

anormali? il farmacologo, che introduce un corpo chimico in un animale, che non è l'uomo e che non ha la identica malattia dell'uomo?

Il titolo dell'opera di Mackenzie poteva essere più esplicito. *Il futuro della Medicina* rappresenta un concetto molto più largo di quello, cui egli mira: anche un anatomico, un patologo, un fisiologo, un farmacologo è un artefice della medicina, ma non è di questi che il Mackenzie discute: egli non mira che al *pratico*, alla medicina, ch'è in relazione immediata coll'ammalato.

Un uomo potrebb'essere così sapiente da conoscere per filo e per segno com'è fatto il nostro interno e come agiscono tutt'i nostri congegni e non sapere nemmeno, che c'è un'emicrania, dacchè per ora nè conigli, nè cavie, nè cani l'hanno mai lamentata. L'interesse, che ispira la ricerca dei meccanismi della vita in un'epoca, che ha veduto correre da sè o volare da sè dei materiali inanimati, purchè ben congegnati, non può ch'essere vivissima in qualsiasi mente appena appena curiosa della verità. Ma il pubblico non sa abbastanza la differenza, che corre tra l'investigazione d'un animale sano e lo studio d'un uomo ammalato. Il peggio poi è che nemmeno tutt'i medici pratici hanno di questo problema una visione chiara. Anche peggio poi è che perfino i medici più illustri concorrano a nascondere i confini del territorio, nel quale solo il medico pratico è maestro. Quando Virchow dice che la malattia non è che il processo della vita sotto speciali condizioni formula un concetto così astratto, che il povero medico pratico può facilmente immaginare che quanto egli sa della vita valga così per il sano, come per il malato. E non era men pericolosa per la comune intelligenza la celebre sentenza di Claude Bernard « Non vi sono due specie di leggi della vita, una che governa lo stato patologico e una che governa lo stato fisiologico. No: i due ordini di fenomeni si fondono e v'han regioni in cui la patologia non può esser distinta dalla fisiologia.

Breve: c'è soltanto una *Fisiologia*, la quale è l'analisi dei fenomeni vitali sotto tutte le forme ». Non si può dire che Claudio Bernard abbia torto, ma io oso affermare che a forza di generalizzare si può anche arrivare a dire, che al mondo non c'è che uno scibile, perchè nessuna scienza è come un'isola, che non comunica con nessuna terra ferma. Si potrebbe anche dire che un'anatomia comparata non c'è e che non c'è che un'anatomia sola: che una fisica e una chimica non ci sono, ma c'è solo una chimicofisica. E io non niego, che anche questo veder le cose dall'alto non sia bene per le scienze. Ma bisogna evitare che tutti coloro, che non sono geni come Claudio Bernard, perdano affatto la visione dei confini delle cose. Non può sorgere in mente a nessuno il negare, che tanto il sano che il malato hanno uno stomaco, che in questo stomaco ci son ghiandole secernenti, che la pepsina e l'acido idroclorico versati da esse nella cavità gastrica hanno un'azione modificatrice degli albuminoidi, tale da prepararli all'assorbimento. Nulla dunque di più naturale che il medico pratico, trovandosi dinanzi a un malato di cancro di stomaco, in cui vede che gli albuminoidi non sono modificati come dovrebbero, si creda armato di scienza e prescriva pepsina ed acido cloridrico. Ebbene, l'ammalato non sa che farsene: soffre come prima, vomita come prima, è indigesto come prima. Perchè? Perchè la malattia è certo un fenomeno vitale, come la digestione, ma un fenomeno diverso: vitale sì, identico no. Per saperne le differenze non c'è altra via, che guardare com'è: ed ecco la necessità, la dignità del disprezzato empirico. Un fenomeno, che il fisiologo ignora del tutto, che l'anatomista non può vedere, perchè esiste solo durante la vita, mentre la sua osservazione comincia quando la vita non

c'è più, chi l'ha da osservare se non il medico? Claudio Bernard non era uomo da non capir questo e perciò egli ordina al medico di andare nelle corsie dell'ospedale dopo ch'è uscito dal laboratorio. Potremmo anch'essere d'accordo: ma perchè non prima nelle corsie? Se non che, a me ora basta di poter concludere che, s'è necessario scendere dal laboratorio nell'ospedale, vuol dire che nel laboratorio non s'avverano certi fenomeni e che perciò questi non possono studiarsi se non nelle corsie. Invece di dire, che « *c'è soltanto una fisiologia* » parrebbe dunque meno ingiusto dire che c'è una fisiologia di laboratorio e c'è una fisiologia d'ospedale e che fra le due c'è, come da per tutto, una regione mista ai confini. Ma questa potrebbe sembrare battaglia di parole, la quale pare spesso oziosa. L'essenziale però è che chi vuol conoscere l'ammalato deve osservare l'ammalato. Conclusione ridicola, tanto è volgare! Eppure io non mi son vergognato di ripeterla per 40 anni! Anche nella medicina d'oggi è forse impossibile, che un felice investigatore dell'istologia cerebrale passi per Psichiatra o lo scopritore d'un fatto anatomico del cuore diventi per questo professore di clinica medica?

Neppure i pratici di buon senso, che non sono mai troppi, san sempre evitare di peccare contro una verità sì evidente.

La nozione, che un medico può desumere dall'osservazione del malato, è raramente così precisa e sicura, come sono le nozioni desunte da uno sperimento di laboratorio. Questo può sottoporsi a mille riprove e a mille semplificazioni per renderlo sempre più purificato da ogni dubbio. Il medico pratico ha bensì l'inestimabile vantaggio d'osservare direttamente il fenomeno, che vuol conoscere, ma ha pure lo svantaggio di non poterlo vedere se non in un insieme estremamente complicato, nel quale è più arduo o anche impossibile lo sceverare una parte dall'altra.

Una tale considerazione fa scorgere d'un tratto l'utilità degli obietti speciali di studio, che sono andati sorgendo nella clinica moderna, poichè non c'è chi non vegga, come l'osservazione debba farsi più attenta e penetrante, quanto più ristretto è lo spazio, su cui lo sguardo si fissa a lungo: più l'analisi si prolunga, più s'intensifica, più essa diventa feconda.

Il Mackenzie addita i danni di questi studi, ma si può convenire nel suo giudizio soltanto, se si riguardino in relazione al modo, con cui gli acquisti di nuovi sintomi ottenuti mediante le speciali investigazioni sono usufuite nella pratica medica. Non giudicherebbe equamente il libro dell'illustre medico inglese chi non considerasse qual'è la sua mira — una battaglia, cioè, per rivendicare al medico comune la sua dignità d'osservatore e per rendere possibile ad esso di esplicare l'opera sua benefica per l'ammalato». Ogni specialista (scrive il Mackenzie) lotta per accrescere la sua particolare branca e non è che troppo naturale ch'egli cerchi di magnificarne l'importanza». Di più i progressi degli specialisti si connettono spesso coll'applicazione di nuovi istrumenti il cui impiego si crede debba conferire una maggiore accuratezza alle osservazioni e si ritiene che per questa via la medicina diventi più scientifica». Basta riflettere un istante al numero ognor crescente delle specialità per farsi un'idea dei numero dei fatti singoli, che il medico comune dovrebbe saper cercare e riconoscere: bisogna dunque esser grati al Mackenzie d'esser venuto in suo aiuto per rendergli possibile di profittare davvero dell'avanzamento della scienza medica senza cadere, come pur fanno molti, nell'uso ciarlatanESCO di recar seco in giro una quantità d'istrumenti, che non sono punto necessari per rilevare l'esistenza di molti sintomi. C'è proprio bisogno

d'uno statoscopio per udire un rumore cardiaco, d'uno sfigmomanometro per riconoscere una ipertensione arteriosa, d'un martello per eccitare il riflesso rotuleo ?

Non per questo è men vero, che il pubblico, il quale sarà anche dottissimo in mille altre cose, ma non sa un'acca di medicina, vede in tutto quest'inutile ingombro del medico curante un grande indizio di *scienza* ! Forse il Mackenzie non valuta abbastanza il pregio di tante singole nozioni aggiunte dagli specialisti al tesoro, che prima dei loro lavori possedeva la medicina: però egli ha senza dubbio ragione quando afferma che « oltre la scoperta d'un fenomeno ci sono altre cose, che sono essenziali al progresso della medicina ».

Nemmeno sembrami meritato il rimprovero del Mackenzie che i metodi usati dagli specialisti non servono se non quando la malattia ha già prodotto dei danni, poichè veramente si concepirebbe male una malattia senza danni, nè si concepiscono sintomi, che non sieno generati da un'offesa qualunque di una parte dell'organismo. Invece io considero pienamente giustificato quest'altro suo rimprovero « lo specialista, dirigendo la sua attenzione allo studio dell'effetto della malattia sopra un organo particolare, dimentica la forza originale ostile e il suo effetto sopr'altri organi ». Tale vizio mentale è difficilmente evitabile: un abitante delle più alte regioni delle Alpi non darà ai fenomeni marittimi l'attenzione, che ad essi dà un capitano di mare, nè alla vegetazione tropicale quella che le consacra uno che abita nelle regioni dell'equatore. Però questo vizio raggiunge gradi meravigliosi ne' medici, che sono fra i primi a prendere una nuova via di ricerche: come ci fu un tempo, in cui un analizzatore d'orine pretendeva di trarre dalle sue analisi argomento bastevole ad una diagnosi, così non manca oggi chi aspira ad altrettale potere analizzando il sangue: non passa giorno, che non capiti un malato, il quale non ci assicuri di non esser luetico, perchè uno specialista di serologia gli ha detto, che il suo sangue non presenta la reazione di Wassermann. E ad esso segue poi l'altro, cui il radiologo ha assicurato, che lo stomaco suo non è malato, quasi la posizione, l'ampiezza, la forma, i movimenti d'uno stomaco costituissero le sole modificazioni indotte dalle sue malattie, quasi fossero ignote modificazioni cellulari delle diverse parti dello stesso viscere, l'influenza della secretina, dei nervi sensibili, secretori e motori, che non si rivelano neanche ai raggi X! I più colti fra i radiologi sono anche i più sobri nel concludere, ma, pur troppo, non mancano coloro, che si vantano d'essere specialisti e che profittano della comune incapacità del malato di anteporre il valore d'una buona ragione scientifica al valore d'un fenomeno fisico senza significato preciso. Si tenterebbe invano di negare l'opportunità d'uno studio intenso anche al più ristretto campo d'osservazione, poichè questo è un dovere intellettuale, che risulta dalla legge della divisione del lavoro, i cui benefici nessuno potrebbe disconoscere. Gli è che qui, come in tante altre parti dello studio della natura, le menti più comuni per guardar bene da vicino perdono la visione delle cose generali. Non fu mai ignoto ai migliori medici, che per conoscere un malato è necessario contemplarlo tutto, non in una sola parte. L'insegnamento ci venne già da Ippocrate. Morgagni poi mette in grande rilievo questa sentenza di Boerhaave: « il maggior ostacolo da superarsi nelle malattie proviene dal gran numero di organi che concorrono all'azione: offeso qualcuno di questi, turbansi tutte le funzioni ». Si può quasi dire, che ogni scoperta della fisiologia rivela un nuovo legame fino ad allora ignorato tra una funzione locale e organi lontani. L'aver scoperto che il sangue circola e che il fattore massimo di questa circolazione è la contrazione de-

miocardio quanti mai fenomeni lontani dal cuore, sia normali, sia anormali, non ha egli riallacciato al cuore? E si saprebbe forse immaginare un fenomeno nervoso, che in un modo o nell'altro non avesse relazione vicina o lontana col cervello e col midollo spinale? La patologia e la fisiologia più moderna han poi messo in evidenza le meravigliose azioni degli ormoni, i quali sempre più dimostrano la solidarietà di tutte le parti dell'organismo: l'intreccio ognor più stretto di una funzione coll'altra. Di che segue, che l'odierno specialista si mette fuori della corrente scientifica quando crede d'osservare bene guardando una parte senza aver la facoltà di guardare anche al tutto. Pur troppo, l'evento è così frequente, che l'eccezione alla regola desterebbe sorpresa. Nemmeno il chirurgo il quale è pure il più obbligato alla considerazione dell'intero organismo, va immune dall'errore. Il Mackenzie scrive che *le magnifiche occasioni, che ha il chirurgo, d'investigare le malattie sono raramente usufruite e i contributi di lui concernono precipuamente descrizioni minute di metodi* ».

Non ci sarà uno specialista intelligente, che voglia negare la giustezza del rimprovero, che il Mackenzie rivolge contro di loro dicendo che ad essi manca la visione del tutto. Potrebbero invece dire che tale osservazione non è nè nuova, nè isolata. Più nuove, ma men giusto parmi invece il rimprovero, che lo stesso critico illustre muove agli specialisti d'usare un numero illimitato d'espediti meccanici per scoprir sempre nuovi fatti ». *Io sono convinto* (egli scrive) *che il concetto dello specialismo oggi dominante è erroneo e che per benefico, che tale specialismo sia stato in diverse vie, pure, in luogo di facilitare, esso tende ad ottenebrare l'intelligenza con un nuvolo di minutezze* ». Ma se si può anche accettare l'idea, che l'aggiungersi di nuovi fatti attinenti ad un argomento possa talora complicarlo di più e in conseguenza renderne la comprensione più difficile, non si può per nessun modo negare, che alla fine ogni nuovo acquisto di fatti rechi una più esatta conoscenza. Mackenzie teme per la lucidità mentale del pratico, poichè giustamente egli assegna gran peso alla chiarezza delle sue cognizioni e cerca ogni modo per aiutarla semplificandole. Per un ricercatore, il quale seppe con tanto successo applicare alla indagine dei cuori malati i più delicati congegni fisici, questo zelo di fornire al medico pratico espediti semplici di investigazione che lo esentino dall'obbligo di applicare istrumenti è veramente degno della massima lode. Ecco come da un evento imprevisto può sorgere in una mente acuta un'idea di miglioramenti e di progressi.

Perchè mai la divisione del lavoro tra i medici, pur avendo tanto arricchito di particolari cognizioni la medicina, ha portato che da un lato sorgessero degli specialisti incapaci di contemplare l'organismo malato nel suo vero essere, cioè siccome un tutto inscindibile, e dall'altro generasse dei pratici cui tal visione comprensiva dell'intero infermo è resa sempre più ardua dall'impossibilità di dominare consapevolmente tutt'i recessi, che il lavoro incessante e più facile degli specialisti va di continuo portando alla luce?

Per l'importanza eccessiva, che taluni pretesero assegnare alle scoperte dei laboratori applicati alla clinica.

Nessun medico si sognò mai di disconoscere il grande valore di notizie acquisite nei campi affini alla clinica, ma i più saggi contesero agli sperimentatori di laboratorio il diritto di legiferare nella patologia senza l'assenso del medico pratico. Come ho già detto e come sarebbe evidente per chiunque volesse riflettere, quando una nozione bene

accertata in un organismo sano od anche in un organismo malato si trasporta in Clinica e si considera come ugualmente valevole per organismi e per circostanze diverse si cade molto di leggeri in un'illusione: si fa un'inferenza e non uno sperimento, laddove invece dovrebbe, *prima di credere*, osservare nel malato, se l'inferenza è lecita o no. Non è, dunque, lo specialista o lo scienziato, che deve insegnare al medico pratico ciò che avviene nel suo malato, ma è il medico pratico, che deve decidere se le notizie, che gli furono fornite da loro, si avverano o non si avverano anche nell'uomo infermo e in tutti gli uomini infermi. Questa obiezione all'uso inconsiderato delle notizie estranee all'osservazione diretta del malato dovrebbe sembrare troppo sottile, poichè è, se ben m'appongo, universalmente trascurata, quantunque resulti da imprescindibili esigenze del metodo sperimentale. Io la ribadii per 40 anni, ma il successo non fu grande.

Il Mackenzie neppure infirma molto il valore delle nozioni di laboratorio nella pratica; soprattutto egli biasima l'uso dei metodi meccanici di laboratorio per la investigazione dei sintomi. Il suo scopo eminentemente pratico è di fornire al medico di famiglia dei consigli, che lo rendan capace, di riconoscere le condizioni reali de'suoi infermi, senz'aver bisogno d'istrumenti. Egli va tant'oltre in questa condanna, che accusa perfino lo stetoscopio dell'errore, che dura da un secolo, d'assegnare una grande importanza ai rumori del cuore malato. Ma poichè i rumori s'ascoltano egregiamente senza stetoscopio, a questo può spettare il merito d'aver favorito lo studio acustico del cuore e dei polmoni, non la colpa d'aver esagerato il valore dei rumori. Se mai tal colpa spetta all'anatomia patologica del secolo XIX, che aveva dato un peso preponderante alle alterazioni delle valvole e degli orifici e troppo scarso a quelle delle fibre del cuore il cui riconoscimento era men facile.

In verità però, se abuso ci fu, non fu che di quei Clinici ch'esagerarono l'importanza delle lesioni delle valvole e degli orifici del cuore e non dettero il giusto valore alle condizioni del muscolo cardiaco. Qui c'era la solita, seducente illusione di potere considerare quale una cognizione empiricamente conquistata ciò, che invece non era se non un'inferenza tratta dalla cognizione acquistata non sul malato, ma sul cadavere. Il Mackenzie non ha fatto, è vero, un lavoro storico, ma nullameno avrebbe potuto ricordare qualche clinico, il quale non aveva trascurato di porre in luce l'importanza dell'energia del cuore: il suo concittadino Stokes non aveva forse descritto il *weakened heart*?

L'aspirazione del Mackenzie di fondare la visione del medico futuro sulla critica del passato e del presente è perfettamente razionale, dacchè un pensiero originale non germoglia se non in un cervello, il quale abbia già riconosciuto, che il pensiero vigente è un errore. Se certi *geni* moderni han tanto a vile la critica è perchè essi non arrivano a farla: siccome la verità è una e l'errore è senza numero, anche il più sconclusionato degli uomini può emettere un giudizio, che prima di lui nessuno aveva manifestato mai: lo strano, l'illogico, il fantastico non debbono usurpare i privilegi dell'originalità. Certo la critica non equivale al pensiero originale, ma è il terreno, su cui questo nasce là dove ci sia una mente che intraveda non solo l'errore del concetto dominante, ma anche la giustezza d'un concetto non ancora noto. Se il Mackenzie avesse saputo dimostrare, che da Laënnec in poi, cioè per un secolo intero, tutt'i clinici errarono nel determinare il valore di certi segni e di certe osservazioni anatomiche per la patologia del cuore, avrebbe già compiuto un'opera, la quale potrebbe apparire da

poco a coloro, che han la fortuna di scoprire ogni giorno un microbio che fa ammalare o un siero che fa guarire: ma al pratico, per il quale non c'è giorno della vita, in cui qualche infelice non si presenti invocando aiuto contro i tormenti e i pericoli d'un cuore malato, l'esser liberato da una idea non giusta e l'esser provvisto, invece, d'un'idea più giusta rappresenta un beneficio intellettuale inestimabile.

Questo tentativo del Mackenzie di distruggere il passato e di riedificare l'avvenire si può considerare perfettamente riuscito? La critica del passato, come ho già detto, culmina nell'asserzione, che il lavoro degli specialisti accumula una quantità innumerevole di fatti minuti e ch'esso concerne lesioni anatomiche stabilitesi già e non il processo iniziale, ond'esse provengono. Ma è forse impossibile di criticare questa critica?

Concedo che non sempre l'accrescimento di parziali nozioni slegate agevoli un concetto sintetico, ma, d'altra parte, non riesco a vedere, come una scienza sperimentale possa progredir meglio che collo scoprir nuovi fatti. Non bisogna però dimenticare che il Mackenzie difende unicamente la causa del medico pratico, il quale dovrebbe davvero far l'impossibile, cioè conoscere tutte le specialità, essere esperto di tutti i lavori di laboratorio, sapere applicare tutt'i congegni meccanici impiegati dagli specialisti. E poichè un tal medico è inconcepibile per ognuno che non pretenda di conoscere la realtà senz'essere mai uscito dal proprio laboratorio, l'intento del Mackenzie non può ch'essere approvato. Se non che, prima di consentire in tutto con lui è mestieri accertarsi, se anche il suo intento di adattare il sapere medico alla possibilità del pratico sia raggiungibile senza offendere ciò ch'è più in alto d'ogni altra cosa: la verità. I patologi dottrinari cercarono sempre di rendere più facile l'opera del pratico: basti l'esempio dei vitalisti del principio del XIX secolo: Brown, Rasari, Tommasini, Broussais.

Per Mackenzie è evidente che lo specialismo ha avuto un insuccesso. Ed è così vero, che l'evento non è solo il maestro degli stolti, che un uomo valorosissimo, come i Mackenzie scrive « In Medicina, se avesse ad esserci una cosa più stimolante di un'altra, sarebbero gl'insuccessi. L'esito favorevole può essere accidentale e traviatore: gl'insuccessi includono un difetto di conoscenze e reclamano urgentemente un chiarimento e una ricognizione di principî fondamentali. Lo specialista comincia le sue contribuzioni alla medicina allorchè la malattia ha danneggiato il corpo e ha prodotto un segno fisico. E allora sorge il quesito: come questo segno fisico fu prodotto?... I metodi dello specialista sono senza dubbio di gran valore per iscoprire la malattia dopo ch'essa ha fatto tanti progressi da ledere i tessuti, ma poichè lo scopo della medicina è quello di prevenire e di guarire, il soccorso dello specialista arriva dopo che la malattia ha determinato il danno. Questa limitazione straordinaria dello sguardo è ciò che ritarda l'avanzamento della medicina... Quanto è più profonda la conoscenza delle leggi della natura, tanto più facile è il comprendere le manifestazioni di essa. Un aumento nella conoscenza delle leggi naturali conduce alla semplificazione. La malattia è governata da leggi naturali: le sue manifestazioni sono infinite nella varietà ed oggi sono caotiche e difficili a comprendersi. Ciò che oggi si chiama progresso non è che il riconoscimento di un'ulteriore aggiunta di tali manifestazioni ed una difficoltà sempre maggiore di comprenderne il significato. Laonde se l'argomento si riguarda da questo punto di vista sorge il sospetto, che ciò ch'è considerato progresso non può essere progresso vero, poichè *non porta a semplificare* ».

Tutto sta però nel vedere, se tale *semplificazione* è già permessa dalle nostre cono-

scienze o non è piuttosto una sintesi prematura raggiunta a scapito della verità e consigliata piuttosto dalla tendenza di sfruttare il sapere per il disbrigo delle faccende umane anzi che dal sicuro riconoscimento della luce nuova apparsa sull'orizzonte. Non ancora è giunto per la medicina il giorno, in cui possa invocarsi la sentenza del Mackenzie che « *un aumento nella conoscenza delle leggi naturali conduce alla semplificazione* ». Ciò varrà per la Fisica e per la Chimica, ma non ancora per la Biologia. L'aspirazione al semplice è di tutt'i medici, di tutti gli uomini, di tutt'i tempi. Non aspirava al semplice Ippocrate coi suoi aforismi? Quanti oggi ne sopravvivono? *Semplificazioni* erano, al postutto, anche quelle. Giustamente il Mackenzie afferma che nè uno specialista solo, nè più specialisti insieme riescono a riconoscere una malattia nel suo esordio. E sarebbe senza meno una gran benedizione pei medici, se qualcuno scoprisse il modo di riconoscere le malattie nel loro primissimo inizio. Ma sarà per questo non lodevole o trascurabile il fatto, che uno specialista o molti specialisti insieme possano pervenire ad una conoscenza molto più piena d'una malattia già avanzata? Non sarà un progresso del medico pratico, ma un progresso della medicina è. E se, dinanzi a un malato, che ha dolori di stomaco, anoressia, vomiti accessionali, che ci lascino in dubbio sulla diagnosi, troviamo un radiologo, che scopre un piccolo aneurisma aortico, un oculista che scopre un incipiente atrofia dei nervi ottici, un chimico che scopre nel liquido cerebro-spinale un'intensa reazione di Wassermann, così che noi riconosciamo nei disordini gastrici una tardissima lesione nervosa prodotta dalla sifilide, dovremo negare che questa non sia luce per il medico curante? Chi non vede, che, se questo giudizio fosse raggiunto col lavoro di un solo osservatore anzichè colla cooperazione di quattro, sarebbe assai meglio: ma intanto resta il vantaggio, che il giudizio è possibile, che il giudizio è fondatissimo. Se uomini, come il Mackenzie, riuscissero a liberare il medico pratico dalla necessità di ricorrere all'ausilio d'altri senza perder nulla della sicurezza del giudizio, costoro sarebbero certamente benefici. E nessun dubbio pure può esserci circa l'asserzione insistentemente ripetuta dal Mackenzie, che queste tarde scoperte di una malattia sono meno utili di quanto invece sarebbe il riconoscimento di un processo morboso iniziale. Qualche riserva da fare ci è però anche su questo. S'è più utile scoprire il principio d'una malattia, che la condizione già stabilita, non per questo la conoscenza dello stato determinato dal processo può considerarsi di poco momento. Se una cicatrice porta un restringimento dell'intestino non sarà utile di diagnosticarlo e di curarlo? Certo è preferibile di diagnosticare l'ulcera, che lo produce: più utile scoprire i germi, che danno origine all'ulcera: più utile ancora spiare il modo, onde tali germi penetrano nell'organismo e pervengono a stabilirsi nell'intestino: ma questa crescente utilità di conoscenze non porterà mai a disconoscere l'utilità di quella, che rende possibile la scoperta d'una cicatrice. Non dovrebbesi poi dimenticare, che dalle lesioni finali è non di rado riflessa molta luce sul processo generatore: è il principio di Morgagni di riconoscere le sedi delle malattie mediante l'anatomia — un principio che non è certo infallibile, poichè talora il processo iniziale non si svolge là dove l'anatomia dimostra la lesione maggiore: così un'infezione può cominciare dalle tonsille ed essere già dileguata quando l'anatomico verifica l'esistenza d'un'endocardite o d'un'appendicite. Se dunque è vero che spesso i tardi esiti di processi morbosi sono costituiti da stati fisici o meccanici susseguiti ad una malattia già estinta, non si può valutar troppo poco una cognizione, la quale è

però la base indispensabile alla più efficace delle cure, ch'è la cura chirurgica. Bisogna dunque tener ben distinte le due cose: lo studio specialistico delle malattie e la generazione di medici, che, pur ignorando la maggior parte dell'organismo ammalato, si credono e son creduti da più del medico comune, ch'è il solo, il quale dovrebbe studiare naturalisticamente l'uomo infermo, perchè il solo che potrebbe studiarlo da principio alla fine e non in una parte ristretta di esso, ma in tutte le molteplici sedi di uno stesso processo inscindibile. Sono gli stessi ordinamenti universitari, e specialmente questi italiani, che sembrano giustificare tale ingiusta valutazione di studi limitatissimi: qui un rinootoiatra può sedere in una Facoltà medica allo stesso livello d'un professore di fisiologia, che deve insegnare i congegni normali dell'intero organismo, o d'un professore di clinica generale, il cui campo di studi non ha altro limite, che l'intero organismo sano e malato. Non son gli specialisti, ch'esaltano oltre misura la importanza loro nella medicina d'oggi: non è colpa loro se il pubblico è così poco intelligente da valutare un'ispezione del naso o dell'uretra o dell'utero più d'un giudizio d'una malattia del pancreas o del cervello. Ma è bene, che una voce autorevole, come quella di Sir James Mackenzie, siasi fatta udire a favore d'una più giusta valutazione dei diversi contributi apportati dai medici al comune patrimonio del loro sapere. Però dall'eccesso di valutazione oggi concessa agli specialisti non segue, a mio avviso, che il sorgere degli studi specializzati costituisca un *insuccesso*. Una sentenza tanto severa si può comprendere appena appena ove si riguardi l'argomento dal punto di vista del medico comune, come fa il Mackenzie: esso si trova più che mai imbarazzato dal sapere, che ci sarebbero tante ricerche, le quali potrebbero esser fatte per dilucidare il suo problema pratico, e ch'egli è, per forza delle cose, incapace di eseguire. Però questo non diminuisce essenzialmente il pregio d'un'indagine più estesa e d'una perizia tecnica maggiore messe a servizio d'un infermo, nonostante l'obbligo d'un lavoro cooperativo. Siccome tutto ciò, ch'è nuovo, è apprezzato più del suo valore intrinseco, verrà tempo che il più antico e più essenziale ufficio medico, che consiste nell'esaminare tutto l'organismo malato, di notarne i mutamenti successivi e di regolarne le cure, risalirà in onore. Intanto è da saper grado al Mackenzie per avere additato ai medici di famiglia una serie di fenomeni, che solo essi possono investigare. La patologia odierna attinge i materiali delle sue descrizioni dalle osservazioni eseguite negli ospedali, nelle cliniche, nelle sale d'Antomia. Ma generalmente l'ingresso dei malati all'ospedale o in clinica avviene quando già la malattia ha durato del tempo: così l'osservazione dei fatti è monca, perchè comincia dopo che il processo morboso ha già prodotto notevoli mutamenti. Chi dovrebbe integrare il lavoro, se non il medico personale? Questa insufficienza di cognizioni dell'inizio non è grande per le malattie acute, che prorompono con violenza, come una pneumonite cruposa o una febbre eruttiva, quantunque non possa nemmeno per tali casi escludersi che dall'ingresso del germe nel corpo umano fino al momento dello scoppio violento dei sintomi non possano avvenire nell'organismo invaso dei mutamenti finora ignoti. Ci sono poi processi morbosi a men rapido sviluppo, pei quali l'osservazione medica, ha già insegnato, ch'esiste uno stadio, il quale non pare ancora malattia, ma che non è più la salute primitiva: un esempio notissimo può aversi nella meningite tubercolare: dov'è mai il medico, il quale possa dire quando i primi bacilli di Koch arrivano nella meninge?

Quest'ultimo caso non è favorevole all'opinione antichissima, che anche il Macken-

zie fa brillare oggidì, cioè che la ricognizione d'un processo iniziale serva per curar efficacemente meglio della diagnosi di un danno anatomico già intervenuto o d'un processo già molto inoltrato. La sentenza non vale per tutti i casi. Se il medico sapesse riconoscere fin dall'inizio un carcinoma nell'interno del fegato o una pancreatite a tendenza cronica o una sclerosi disseminata cerebrospinale, egli (oggi almeno) sarebbe impotente a guarire tali malattie, come la meningite tubercolare. Però l'antica sentenza s'avvera pure in altri casi, come, ad esempio, nella sifilide: le meraviglie della cura antiluetica spariscono allorchè la lue domina da anni in un organismo. Ma quando anche lo studio assiduo dei primordi di una malattia non desse sempre al medico di famiglia il privilegio di guarire infermità, che più tardi i clinici non guarirebbero più, quello studio potrebbe pur sempre dargli la facoltà di presagi, che ora non può fare e che farebbero risplendere le sue qualità di scienziato e servirebbero, per lo meno, a guidare le previdenze del malato.

Se un appunto si può fare al Mackenzie, è, come ho detto, quello d'aver contemplato l'avvenire della medicina in un modo troppo esclusivamente proprio del medico pratico. Forse non sono medici anche quelli, che, usciti dalle Cliniche, non videro più un malato e non rivolsero più l'attenzione loro che ad una ristretta zona, i cui fenomeni sono in lassa attinenza colle malattie umane? Ma certo l'illustre scrittore è molto benemerito dei medici pratici, ai quali non solo ha indicato, come un campo di studi scientifici a loro riservato, l'esordio dei processi morbosi, ignoto ai Clinici e ai medici ospitalieri, ma ha anche additato delle regole per aiutarli in tale compito onorevole e benefico proprio di loro. L'esempio di questo autore è veramente rarissimo. Tutti questi benemeriti scienziati, che passano la vita lavorando nei laboratori per dilucidare qualcuno dei tanti angoli oscuri del nostro organismo e che per sapere qualcosa di più del medico pratico nel piccolo angolo da loro rischiarato hanno l'inconcepibile illusione di poter far da maestri anche nelle cose, che occorrono al medico curante, non potranno mai apprezzare al giusto il valore morale e scientifico di certe dichiarazioni di Mackenzie. Egli è de' pochi, che ha chiesto insegnamenti all'esperienza e alle riflessioni proprie, e de' pochissimi, che abbia sentito la nobiltà di far partecipare i meno intelligenti di lui al beneficio, che l'esame di sè stesso aveva procacciato a lui ». I lavoratori di laboratorio affermano, ch'è necessario per ciascuno di consacrare molti anni per acquistare la tecnica delle indagini di laboratorio e molti vi si sottomettono volenterosi. Ma per acquistare i metodi necessari alle investigazioni cliniche richiedonsi più tempo e più applicazione, dappoichè l'osservatore dev'essere educato in una scuola sperimentale, in cui son necessarie delle speciali attitudini ». Così il Mackenzie. Molti anni sono io pure scrissi, che l'educazione dei laboratori è eccellente per abituare la mente dei giovani al rigore logico degli esperimenti, ma è dannosa spesso per la riuscita del medico esercente, perchè le condizioni della pratica sono affatto diverse da quelle del laboratorio. In clinica lo sperimento ci è imposto dalla natura. Noi lo troviamo già avanzato allorchè cominciamo a studiarlo. In clinica esso non è quasi mai così semplice, come quello, che artificialmente si procaccia lo sperimentatore di laboratorio. In clinica non sempre si può pervenire ad una dimostrazione ineluttabile, come nel laboratorio, poichè non è concesso di ripetere all'infinito e sotto le più diverse condizioni lo sperimento medesimo. Ed è naturale, che, se un giovane non possiede la facoltà d'osservare la natura,

com'essa gli si presenta, ma vuole obbligarla a rispondere come il suo spirito logico esigerebbe, non prende amore ai problemi clinici, che reclamano indagini penose e lunghe, le quali non fanno raggiungere spesso, se non una soluzione provvisoria. Ciò che rende il Mackenzie ammirabilissimo è che, pur avendo egli raggiunto, come pochissimi, una perizia tecnica clinica, la quale gli permise di fare delle scoperte nella patologia del cuore, pure la sua autocritica fu tale, che, pervenuto già ai più alti gradi delle posizioni professionali e certo ad un'età non più giovane, scrisse per gli altri questa leale confessione « La mia personale educazione e le opportunità avute non mi resero capace di spingere molto innanzi la linea della investigazioni, poichè io capii il loro intero significato troppo tardi nella vita per diventare del tutto capace nell'usarne. Io avevo organizzato in Londra... per questo scopo un dipartimento, quando la guerra... l'interruppe ». Dovrebbero meditare su questa confessione non solo i giovani, che pretendono di diventare buoni medici per aver guardato un po' al microscopio o a qualche reazione chimica; ma anche tutti quegli'insegnanti, che per più esaltare l'importanza dell'insegnamento proprio danno a credere ai giovani che gli studi clinici servono a poco più che ad educare i sensi per riconoscere i sintomi delle malattie. C'è stato anche un clinico italiano già morto, molto colto ma anche molto penetrato di pregiudizi germanici, il quale scrisse che ogni ingegno mediocre poteva bastare per diventare un buon medico, purchè egli imparasse bene a percuotere e ad ascoltare. Invece le ricerche fisiche, non esclusa la radiologica, servono mirabilmente a riconoscere la condizione anatomica degli organi e appena una parte delle loro funzioni, ma nulla rivelano di tutto ciò, che non è modificato anatomicamente e che pure è malato. Per andarne convinti basterebbe pensare agl'innumerabili sintomi di lesa psiche e di lese sensibilità. Perciò non ci son lodi, che bastino, per l'illustre scrittore inglese, che con grande insistenza dimostra l'obbligo della ricerca storica dei malati e dei fenomeni subiettivi. Io mi compiaccio che in 40 anni d'insegnamento clinico ho sempre inesorabilmente imposto la più minuta ricerca anamnestica, nonostante che la lunga lettura della storia fatta poi nella scuola potesse talora stancare l'attenzione e la pazienza degli uditori.

« La prima apparizione della malattia nel corpo umano (così scrive il Mackenzie) è invariabilmente insidiosa, con lieve disturbo dell'economia e nessun visibile segno della sua presenza. A poco a poco il paziente diventa consapevole che non tutto va bene in lui; c'è una perdita di quel benessere, ch'è proprio dello stato sano. Delle sensazioni sgradevoli vengon fuori, dapprima vaghe, ma più definite nel seguito, le quali possono divenire tanto urgenti da indurre a chieder consiglio. Tuttora l'esame più accurato non permette di scorgere alcun segno evidente di malattia. A bel bello però la malattia, situata in qualche organo o in qualche tessuto, ne cambia la costituzione, cosicchè la sua presenza è rivelata da un segno fisico, se i metodi clinici usuali chiariscono il loro carattere. Sulle prime c'è una gran simiglianza nelle sensazioni provate dai malati che si sentono « non a posto » e molta gente non crede troppo verosimile che una indagine accurata faccia conoscere meglio l'origine del malessere. All'occhio ineducato i membri d'una mandra di pecore son così simili che pare impossibile di distinguerne uno dall'altro, eppure il pastore intelligente conosce le particolarità di ciascun individuo, quantunque egli sia incapace di dare una descrizione comprensiva delle apparenze, per cui egli li differenzia. Ci sono om-

bre e varietà nelle sensazioni prodotte dalle malattie, che son nascoste all'osservatore non educato. Se queste fossero differenziate chiaramente, se fosse compreso il meccanismo da cui son prodotte, io sono persuaso che noi avremmo notizie dalla malattia molto prima ch'essa avesse recato gran danno alla costituzione e l'avesse messa in pericolo ». Ora poichè molte sensazioni hanno cause produttrici affatto speciali uno sforzo sistematico per scoprirle e per differenziarle, per sapere come vengono e come spariscono, la loro associazione con altri fenomeni, gitterebbe una luce inaspettata sulle fasi prime delle malattie » (Mackenzie).

Noi sappiamo, per esempio, come la degenerazione arteriosa possa portare o l'*angina pectoris* o la sindrome di Morgagni-Adams-Stokes o una lesione delle valvole o la fibrillazione auricolare. Ma che cosa porta la degenerazione delle arterie? Ne sappiamo nulla o pochissimo. Il Mackenzie, benchè dichiari d'avere cominciato a investigare l'origine prima di tale degenerazione allorchè aveva perduta l'opportunità di mettere in pratica la regola di studiare secondo il piano da sè stesso tracciato di attendere scrupolosamente ai primissimi disordini avvertibili, emette l'*ipotesi*, che la lesione vascolare venga da diuturni disordini digestivi—ipotesi confortata da personali osservazioni, che sarebbe lungo qui riferire e che devono esemplificare il valore d'un'osservazione precoce, qual'è propria del medico di famiglia. Il Mackenzie mette poi in gran rilievo l'importanza del dolore, qual fenomeno iniziale. Egli riferisce anche pregevoli ricerche proprie eseguite nell'uomo durante qualche operazione chirurgica per potere stabilire la diversa sensibilità degli strati delle pareti addominali e dei visceri contenuti nell'addome. Non si potrebbe lodare abbastanza tale tendenza a verificare sul corpo umano le nostre opinioni circa il valore di alcuni fenomeni dolorosi del ventre. Io son pienamente dell'avviso del Mackenzie, che la frequentissima asserzione dei chirurghi, che dichiarano d'aver tastato l'appendice o la cistifellea, implichi spesso un'illusione de' loro sensi, favorita dai preconetti della patologia e dalla deficienza del loro potere discriminativo. Siccome l'asportazione d'un'appendice sana o malata non costituisce alcuna difficoltà tecnica per un chirurgo mediocrementemente abile, così coglie di vedere ogni giorno malati cui fu asportata l'appendice. E se fra questi molti son migliorati o guariti, altri non pochi vengono a noi perchè l'atto operatorio non modificò in alcun modo i patimenti dell'infermo. Il chirurgo, di solito, non è di quelli stolti che imparano dall'evento: a lui basta spesso, che l'operazione sia stata eseguita bene. Io devo però riconoscere, che non sempre il dolore dell'addome ha prerogative di sede e di modo tali da guidare a un retto giudizio, come dovrebbe supporsi dalle osservazioni di Mackenzie. Nodi inestricabili capitano ai medici consulenti non di rado, nè sempre il problema è di fresca data. Son appena pochi giorni, che venne da me un signore straniero che da tre anni gira invano per l'Europa in cerca d'una diagnosi sicura della causa, che gli procura gravi dolori. Io lo giudicai affetto da stenosi del colon discendente, ma non pretendo d'essere nel vero: voglio dir solamente, che un famoso clinico chirurgico svizzero insiste per fargli un'incisione lombare affine d'aver agio di esaminare il rene sinistro e un celebre professore di clinica medica consiglia invece una laparotomia per esaminare la milza e l'intestino. Certo, se i medici di famiglia riconoscessero ch'essi, anche senza possedere un laboratorio, potrebbero concorrere al progresso della clinica osservando diligentemente, acutamente, spregiudicatamente i primissimi inizi

delle malattie, si verrebbe a poco a poco a costituire una scienza, che ora manca, la quale concederebbe facoltà maggiori all'arte salutare.

La storia del signore, cui or ora accennavo, mi fa esitare, come tante altre, ad attribuire sempre un gran valore diagnostico al sintoma *dolore*. I medici inglesi, Head e Mackenzie sopr'a tutti, ci hanno insegnato molto circa ai disturbi della sensibilità; ma forse le differenze, che anche tra individui normali possono esistere nella distribuzione di qualche nervo, la natura del processo morboso locale, le qualità del sistema nervoso, che sono tanto diverse nei diversi individui esposti alla medesima causa dolorifica, impongono circospezioni nell'assegnar valore diagnostico al fenomeno doloroso. Io ho curato un signore, che soffriva atrocemente d'una neuralgia brachiale sinistra: egli venne da me tornando da Parigi, ov'era restato 11 mesi per esser curato da uno dei più illustri Neurologi francesi. Ma questi non aveva fatto altra diagnosi, che quella di neuralgia essenziale: egli, ch'è un neurologo puro, non s'era accorto, che il malato presentava un'ectasia dell'aorta toracica discendente: io prescrissi un riposo assoluto e una dieta delle più sobrie: la neuralgia dopo qualche tempo sparì e l'infermo vive da anni sufficientemente bene. Eppure quante volte non vediamo noi persone, la cui aorta è dilatata senza che mai ne' una neuralgia brachiale o una neuralgia intercostale o l'*angina pectoris* si sieno mostrate? E chi non sa poi, che un'ulcera dell'appendice o dei calcoli sulla cistifellea possono anche esistere senz'aver mai dato dolori rivelatori? Ciò non vuol dire che non abbiano valore i sintomi di lesa sensibilità per scoprire gli inizi di certe malattie, siccome il Mackenzie insegna: ma occorreranno ancora moltissime e diligenti ricerche del medico pratico, affinchè il dolore iniziale possa apprestare una guida affatto sicura. Io poi stimo che fin da ora si possa dire, che non ogni processo iniziale di malattia sia valevole di suscitare dolore. Certo una gomma sulla superficie del fegato potrà provocarlo, ma un primo nodulo d'epitelioma nell'interno di quest'organo non lo provoca di certo. Dei reni colpiti da cronico processo di nefrite interstiziale o una milza già ingrandita per leucoemia possono essere riconosciuti senza che i nervi sensibili n'abbiano dato alcun sentore. E mi preme ripetere che dico questo non per oppugnare, ma solo per temperare le speranze, che potrebbero sorgere dalle raccomandazioni del Mackenzie. Egli merita l'assenso più cordiale di quanti sanno riconoscere, che l'osservazione dei malati è la cosa più essenziale per la medicina pratica e che, liberando l'esercente comune dai pregiudizi, che oggi egli reca in clinica e che ha acquistati per il valore eccessivo che ciascun direttore di laboratorio pretende per la disciplina insegnata da lui, il medico dell'avvenire sarà più consapevole e più benefico di noi viventi.

Da qualche decennio io vado dicendo che un clinico generale sarà sempre più raro, poichè le ricerche speciali aumentano ognor più le cognizioni relative a ogni singolo argomento, onde sempre più arduo diventa il possesso di tutte, quale si richiederebbe in chi deve contemplare l'intero. Il contributo, che può dare un clinico all'avanzamento della scienza, non è quasi mai fondamentale, perchè anzi tutto egli è obbligato ad aspettare l'opportunità di sperimentare, la quale può fargli difetto per tutta la vita e poi perchè sono troppi i problemi, che tutto dì gli si presentano senza che gli sia dato di sottometterli a un cimento sperimentale. Per questo l'eredità del lavoro d'un clinico odierno non è, d'ordinario, che una serie più o meno abbondante di ritocchi e di aggiunte al sapere già messo insieme dagli osservatori precedenti. Una scoperta clinica

originale, come quella dell'ascoltazione di Laennec, è così rara, che in un secolo, benchè operosissimo, non sarebbe facile di trovarne un'altra dello stesso peso. Skoda e Traube furono certo clinici rinomatissimi, ma in fine Skoda lavorò sul campo già seminato da Auerbrugger, da Piorry, da Laënnec: Traube lavorò facendo innesti parziali di notizie fisiologiche nelle patologia. Esercitavano medicina anche Vesalio, Harvey, Morgagni. Ma la sapienza pratica era allora sì scarsa, che il possederla intera non poteva impedire a Vesalio di fondare l'Anatomia, ad Harvey la dottrina della circolazione, a Morgagni l'anatomia patologica. Di tutt'i fenomeni che l'osservazione della natura ci fa conoscere, le malattie umane son quelle, che da più antico tempo si studiano. Il campo fu tante volte percorso, che il trovare del tutto inesplorata una zona è molto men facile, che non sia in campi da molto minor tempo percorsi. In Italia durante tutto il secolo XIX ci fu quel fuoco fatuo del Rasori e del Tommasini, ma si spense tosto e in modo assoluto. Il Bufalini, che fu insigne nel determinare le fondamentali logiche della patologia, lasciò poi lavori parziali numerosi, che non possono che dispiacere a chi, come me, ne ammira sempre la meravigliosa dirittura del pensiero. E sarebbe davvero il *maestro degli stolti* colui, che dell'insuccesso delle Opere di Patologia scritte dal Bufalini pretendesse argomentare, che le basi razionali del suo lavoro non fossero ottime. Egli errò, perchè non seguì i principî da lui stabiliti. Invece di trarre dall'osservazione propria insegnamenti di nuovi fatti volle costruire un grande edificio coi materiali già esistenti, accumulati dall'insufficiente osservazione altrui. Questi erano materiali, che non erano più resistenti alla prova del tempo. La condizione dello spirito umano dinanzi a un fenomeno non sarà mai quella di una visione completa: ogni nuovo acquisto parziale la deve modificare. Se l'organismo è come uno spazio buio, dove si va accendendo qualche candela, si capisce, che ogni candela, che s'accende, può modificare l'idea, che il veggente s'è formato di ciò, che gli è innanzi. Goethe diceva che in natura, per quanto si scavi, non s'arriva mai in fondo: ma ogni strato, che si mette allo scoperto, fa conoscer meglio la costituzione della terra. Se ogni candela, che s'accende, può contribuire a diradare il buio, se ogni palata di terra scavata può mettere in vista uno strato nuovo, non ogni osservazione nuova di medicina dovrà subito agevolare o migliorare l'opera del medico pratico. Talora la rivelazione d'un nuovo vero non consente subito di scorgere le relazioni ch'esso può avere colle condizioni del malato, talora anche ne può suggerire alcune errate. A misura che le cognizioni parziali s'accumulano, cresce l'obbligo intellettuale di stabilirne le relazioni di coesistenza o di successione o di causalità e solo noi, che abbiamo speso una lunga vita intorno ai malati, possiamo misurare la difficoltà di tutto sapere e di tutto interpretare. Il Mackenzie, che tali difficoltà ha lungamente sperimentato, ma che per le sue rarissime prerogative mentali ha potuto in molta parte superare, ha rivolto il pensiero agli ordinarii esercenti collo scopo di renderli valevoli d'usufruire delle indagini per loro impossibili, il frutto delle quali non potrebbe tuttavia essere trascurato dal medico senza danno degli ammalati. Render facile il difficile non è agevol cosa ed io temo, che neppure il grande valore del Mackenzie basti a superare tanta difficoltà. Non si può negare ch'egli dica il vero allorchè afferma che l'introduzione degl'istrumenti (in clinica) ha sì fortemente impressionato il pubblico, ch'esso non è soddisfatto se non è esaminato con essi, e parecchi dottori, i quali impiegano tali istrumenti, quantunque riescano a scoprire qualche segno abnorme, non hanno imparato

come debba stimarsene il significato. I cervelli inglesi, dunque, non valgono più dei cervelli italiani! La difficoltà sta proprio nelle cose. Ricordo qui ancora le parole già su riferite del Mackenzie: « Le manifestazioni della natura sono infinite nelle loro varietà e alla mente ineducata apparentemente caotiche: però le forze fondamentali, che le generano, sono poche. Il riconoscimento di tali forze trasforma d'un tratto questo caos in un aggiustamento ordinato e permette di comprendere facilmente il significato delle manifestazioni....

Un aumento di conoscenza delle leggi naturali porta alla semplificazione.... Ciò che è considerato progresso in medicina non può essere progresso vero, perchè non porta semplificazione. Non è se non la scoperta di nuove manifestazioni della natura e una sempre maggiore difficoltà di comprenderne il significato ». Ma ciò non mi par vero: saremmo per avventura noi più ciechi d'Ippocrate dinanzi ad un fenomeno dell'organismo infermo? Certo non possiamo interpretare lo sviluppo d'un cancro o un'alienazione mentale applicando a tali fenomeni la nozione delle più fondamentali leggi naturali, ma è perchè abbiamo già riconosciuto che tali leggi universali e inseparabili, dalla materia si trovano nell'organismo in tale una combinazione, che non ci è dato di penetrarla fino in fondo. Noi sappiamo perchè il nostro corpo ha una temperatura più alta dell'ambiente, come sappiamo perchè una stufa è più calda del nostro corpo: ma senza conoscere esattamente tutti gl'intimi scambi della materia vivente, conoscendo pure insufficientemente come il sistema nervoso influisca ad assicurarci una temperatura quasi indipendente da quella, che ci circonda, sappiamo però che la fonte primigenia del calore vitale non sta che nello scambio degli elementi, che costituiscono il nostro corpo, come il calore della stufa emana dalla combustione del carbone. Nessuno di noi si sogna di svelare il mistero della coscienza umana applicando ad esso le leggi fondamentali della natura, ma pure è meglio del nulla l'aver imparato, che una condizione indispensabile della coscienza è la vita del cervello. Ignoriamo in che veramente consiste l'intelletto umano, eppure ci sembra d'esserci un po' avvicinati a immaginare un meccanismo cerebrale dei suoi disordini, quale Heuschen l'ha escogitato sulla base di conoscenze acquisite modernamente. Uno, pochi, molti fatti anche i più minuti, prima ignorati, oggi rivelati da una esatta osservazione, s'anche non illuminano immediatamente la mente del medico, servono, prima o poi, a favorire la penetrazione del suo sguardo verso le origini più recondite dei sintomi delle malattie e verso una meno imperfetta comprensione di questa. Per potere accogliere l'opinione espressa e ripetuta più volte dal Mackenzie, che « ciò che oggi si chiama progresso non è che la cognizione d'un numero addizionale di manifestazioni morbose e una difficoltà ognor crescente di comprenderne il significato » conviene mettersi nel punto di vista esclusivo di un cattivo medico pratico, il quale preferisce d'ignorare molte cose piuttosto che sentirsi impotente a profittare del suo sapere per diagnosticare e per curare. Chi non sapesse, che la moderna clinica è debitrice verso il Mackenzie di molte preziose notizie parziali, potrebbe talora sospettare ch'egli non fosse persuaso che ogni nuovo vero è un acquisto per la medicina: e gli scrive « Che ogni nuovo fenomeno scoperto con metodi semplici o reconditi sia importante perchè accresce la nostra nozione della malattia, è accolto come una cosa evidente » ma non pare che tale evidenza sia riconosciuta dal Mackenzie, che anzi lamenta ripetutamente la difficoltà e la confusione arretrate dalle indagini più minute e dall'uso di strumenti per le ricerche cliniche. Ma per esser giusti con lui bisogna tener conto di questa sua esplicita dichiarazione « Uno

degli scopi di scrivere questo libro è di dimostrare che la medicina può esser resa più semplice nella pratica e ad un tempo più efficace (pag. 165) ». Si capisce che un'asserzione tanto ricca e tanto promettente non sarebbe uscita dalla penna d'un uomo intelligente senza che egli sentisse l'obbligo di darne le prove. E di fatti il Mackenzie reca l'esempio delle malattie del cuore, nelle quali non c'è medico vivente che non gli riconosca un'insuperata competenza, mentr'egli stesso dichiara con una modestia degnissima di ammirazione, che altri argomenti clinici non gli sarebbero stati altrettanto famigliari. Egli afferma che se l'uso dello sfigmografo, dello sfigmomanometro, dell'elettrocardiografo, dello stetoscopio, del radiografo ecc. servi a dilucidare la semiologia delle malattie cardiache, esso è diventato oggi superfluo per il medico pratico. I sensi bastano a riconoscere i fenomeni; essenziali non han bisogno di essere aiutati. Ciò che importa per il pratico è di saper valutare il sintoma e di conoscere le sue relazioni cogli altri fenomeni. Gli istromenti rivelano alterazioni di struttura piuttosto che la funzione d'un organo. Invece il problema del cuore si riduce a sapere, s'esso è o non è insufficiente o se fa prevedere, che diventerà tale. Le premesse scientifiche di siffatte affermazioni di Mackenzie consistono nell'aver ammesso, che l'insufficienza del cuore è un fenomeno spettante al muscolo cardiaco e che il primo indizio di essa è dato dalla limitazione del cuore nel bastare agli sforzi.

A ragione il Mackenzie biasima quei medici, i quali considerano come indizi capitali delle malattie cardiache l'ingrandimento del fegato, l'idrope, l'ortopnea ecc., poichè tali disturbi, come già fu verificato mille volte, mancano in alcune gravi malattie del cuore e non sono sempre, anche là dove si avverano, avvisi precoci della cardiopatia. Pel Mackenzie l'essenziale sta nella sufficienza o nella insufficienza del muscolo. E poichè questo si riconosce senza istrumenti, tutte le conoscenze raccolte colle indagini del laboratorio e di clinica possono essere *semplificate* per il pratico, cosa, in cui culmina l'aspirazione dell'illustre autore. Egli insegna che l'insufficienza del cuore dipende da esaurimenti del miocardio, esaurimento che si verifica quando ci sono impedimenti sulle vie del cuore tali, ch'esso si consuma nel persistente conato di adempire efficacemente all'ufficio suo. Questo esaurimento, che annunzia prima d'ogni altra cosa l'insufficienza cardiaca, non richiede alcun istrumento per esser riconosciuto: esso si palesa con fenomeni subiettivi, che insorgono per un'azione del cuore, che nella persona sana si compieva con piacere, mentre nell'inferma dà origine a due serie di conseguenze — sensazioni intorno al torace o moleste o dolorose e una diminuzione del lavoro utile del cuore sul circolo, per cui, offesa la funzione di altri organi (il centro respiratorio), insorge l'affanno.

Chi non conoscesse l'intima aspirazione del Mackenzie potrebbe supporlo avverso alle ricerche cliniche più delicate: egli invece n'è non solo fautore, ma felicissimo esecutore. Filiberto Mariani lo chiamò, forse per questo, *mago del cuore*: ma il battesimo poteva anche esser più felice, poichè non c'è proprio nulla di magico nelle scienze. Sarebbe più nel vero chi lo dicesse il medico, che fra tutti i viventi ha avuto più a cuore il sublime intento di trasformare il sapere dei ricercatori in potere del pratico a beneficio dei malati.

La sua mira di *semplificare* è alimentata dal conoscere per esperienza propria, che certe ricerche di laboratorio non sono utili nella pratica e che l'imposizione di certi concetti sperimentali non desunti dall'osservazione dei malati non dev'esser subita dal

pratico. A me sia lecito nondimeno affermare che questo nobilissimo suo intento di *semplificare* può diventar eccessivo. Non risponde al vero, per esempio, ciò ch'egli asserisce rispetto alla digitale. « Era stato riconosciuto che questa droga giovava, ma mancava la conoscenza del genere dei casi, in cui giovava, tanto che a ogni paziente che avesse si supponesse avere un'affezione di cuore, si amministrava questa droga. Una lunga ricerca della letteratura rivela il fatto che non si ricorda un *caso solo*, in cui l'effetto del rimedio in un essere umano fosse riconosciuto e descritto con intelligenza ». Se mi fosse lecito di citare me stesso direi che 33 anni sono scrissi queste parole: « I veri prodigi della digitale s'osservano nei vizi composti dell'orifizio auriculo-ventricolare sinistro ed anche nella semplice insufficienza (valvolare) L'esperienza clinica non è stata mai favorevole all'uso di questo rimedio nel vizio d'insufficienza delle simule nari aortiche » (1). Si potrà, dunque, contrastare la giustezza di tali affermazioni, si così piacesse, ma come si potrà mai dire che non si sia cercato mai di comprendere come la digitale agisse e quali le condizioni, sulle quali l'azione sua riuscisse benefica e quando no? Nè tali parole tendono minimamente a svaloriare le osservazioni, che dopo di me fece il Mackenzie, chè anzi io son lieto di vedere come in molta parte il pensiero odierno di lui coincida con quello espresso da me 33 anni sono. I casi di fibrillazione avvincolare, nei quali il grande medico inglese osservò i prodigi della digitale, coincidono con quelli prima da me additati, benchè allora ignaro del fenomeno della fibrillazione. Dove il consenso rifulge più chiaro è nell'affermare anzi tutto, che il problema dev'essere studiato nell'uomo infermo. Allora io dimostrai, come il Binz, lo Schmideberg e il v. Leyden, dominati dal pregiudizio germanico, che la scienza non si potesse fabbricare che dentro un laboratorio, avevano abbuiato l'argomento, che il precedente lavoro dei medici pratici, se non aveva illuminato del tutto, aveva nondimeno alquanto dilucidato. Quegli Autori davano tutto il peso dell'azione della digitale alla sua facoltà di aumentare la pressione arteriosa. Per dimostrare il disprezzo dell'insegnamento clinico basterà ricordare, che il Leyden inculcava di sospendere l'uso della digitale appena il polso fosse rallentato, poichè questo avveniva *dopo* che l'effetto benefico era stato operato. Io attribuiva l'utilità del rimedio alla diminuzione delle sistoli cardiache: invece il beneficio secondo Leyden, non dipendeva dal rallentamento del polso e quindi una frequenza molto alta di esso doveva controindicare l'impiego del rimedio. Io obiettao che le azioni terapeutiche del rimedio « non potevano conoscersi che osservandole direttamente mentre gli organi anormali andavano funzionando dappoichè la Fisiologia degli organi anormali spetta al Clinico ». Per il Mackenzie parimenti sarebbe vano lo sperare « che degli sperimenti sul cuore sano di animali rivelassero l'effetto della digitale nel cuore ammalato dell'uomo ». Siccome una malattia non si sa conoscere, che per i sintomi prodotti da essa, non si può tentare di risolvere un problema di una malattia se non si possiede tale cognizione. E « se il bisogno di questa cognizione è ammesso, allora apparirà l'inutilità di cercare, che un'investigatore sia educato inviandolo in un laboratorio, dov'egli è effettivamente messo fuori dall'opportunità di acquistare la cognizione necessaria per conseguire lo scopo.... Tale cognizione non può essere acquistata che mediante il contatto

(1) *La digitale, la frequenza del polso e il bigeminismo cardiaco*, Bologna, 1887.

personale con individui affetti dalla malattia ». Queste sentenze del Mackenzie non dovrebbero mai uscir di mente al medico pratico. Questi invece mostra oggi una così erronea valutazione delle cose da obbedire a qualche dottrina fabbricata in un laboratorio più tosto che ai fatti, ch'egli stesso vede o che potrebbe vedere nei suoi malati, se il preconconcetto dottrinale non lo abbagliasse.

Non mi sembra invece conforme al vero l'asserzione dello stesso Autore, che non fosse possibile lo studio dell'azione della digitale finchè non erano conosciute le diverse maniere dell'azione *irregolare* del cuore. Nessuno contesta che l'applicazione clinica dell'elettrocardiografo, per cui il nome del Mackenzie così vivamente risplende, non abbia rivelato fatti prima ignorati e importantissimi.

La storia della grande utilità scientifica prodotta dall'applicazione di un istrumento (elettrocardiografo) impone di giudicare con molto discernimento la condanna, ripetuta a ogni passo dal Mackenzie, dei metodi meccanici nella medicina pratica. Altro è applicarli per scoprire l'origine di alcuni sintomi, altro sarebbe il crederli necessari per l'ufficio del medico pratico. Chi non tenesse conto di questa essenziale distinzione potrebbe trovare a ridire su certe sentenze contenute nel libro dedicato dal Mackenzie alla Medicina dell'avvenire: tal'è, per esempio, questa: « se uno riconosce che la natura dei fenomeni rivelati dallo sfigmomanometro spettano al gruppo dei sintomi, che io ho classificato come di lesa struttura, si capirà la limitata importanza della luce, che quei fenomeni forniscono. Questa limitazione non è stata compresa e allora le stesse pretese stravaganti e deviatrici furono enunciate per lo sfigmomanometro, che erano state fatte per lo stetoscopio e per lo sfigmografo. Poichè uno, ch'era seriamente ammalato, presentava rumori del cuore, i rumori del cuore avrebbero dovuto essere pericolosi, così si ragiona oggi dicendo che, essendoci malati gravi con alta pressione sanguigna, l'alta pressione sanguigna è pericolosa ». Ma sarebbe facile rispondere al Mackenzie che qui il danno non viene dall'istrumento applicato, ma dall'istrumento che ne interpreta le rivelazioni. Anche dei rumori cardiaci scoperti senza stetoscopio, anche una ipertensione scoperta colla mano sarebbero incriminabili d'errati concetti medici, se l'orecchio e la mano di chi li osservò fossero stati serviti da un cervello mal ragionante. Non è giusto, dunque, attribuire agli strumenti usati dal medico tutti gli errori, che non provengono che dal suo giudizio. Se le parole ora riportate da me potrebbero far pensare che il Mackenzie tendesse quasi a incolpare di danni mentali l'applicazione dello stetoscopio o dello sfigmomanometro, ne riferirò altre, che al contrario negano più che non convenga il valore di studi clinici eseguiti mediante la pura osservazione e interpretazione dei sintomi. Tal'è, se non erro, il caso dell'azione, che la digitale esercita sul cuore. Giustamente l'illustre ricercatore delle malattie del cuore esalta il valore delle notizie da lui ottenute mediante lo studio delle irregolarità del ritmo cardiaco fatto col cardioelettrografo, ma non corrisponde esattamente alla storia l'asserire, che « *prima che la detta ricerca fosse stata intrapresa, il modo d'azione della digitale e la condizione, che ne indica l'uso, erano ignorate....* Ora noi possiamo vedere, che non era sperabile d'ottenere un'accurata descrizione degli effetti del rimedio da medici, che non conoscevano i sintomi della malattia.... Esiste il tipo di un caso, in cui l'effetto della droga fu talora fenomenale.. il cuore era rapido e irregolare, tipico di quella condizione ch'io ho descritto dapprima come una paralisi dell'orecchietta, ma che ora conosciamo come fibrillazione auricolare.. ... in un gran numero di casi io trovai, che dove la frequenza del cuore era grande, ivi

erano maggiori gl'indizi della insufficienza del cuore, la quale scompariva col diminuire dalla frequenza prodotta dalla digitale.... Prima *la droga era data a qualsiasi malato*, che avesse o fosse creduto avere un'affezione cardiaca. Una lunga ricerca nella letteratura rivela il fatto che *non era ricordato neppure un singolo caso* in cui l'effetto della droga in un cuore umano fosse stato riconosciuto e descritto con intelligenza ». Tale affermazione dell'insigne cardiologo è tanto lontana dal vero, ch'è perfino difficile di rendersene conto. Lo studio intelligente dell'azione della droga sul cuore dell'uomo ammalato non cominciò forse col Whitering, che primo n'esaltò i benefizi ? Che Mackenzie conosca tanto più del suo concittadino le proprietà del cuore malato e del rimedio spesso benefico, nessuno può mettere in dubbio : non sarebbe da stupire anzi, se in un secolo e più gli uomini non avessero nulla aggiunto alle preziose osservazioni del Whitering ? Già nel 1887 io resi note delle osservazioni, che mi dettero diritto allora e mi dan diritto oggi di stabilire quanto segue : « La causa precipua delle virtù terapeutica della digitale sta nella sua azione diretta sulle pareti del cuore... In alcuni casi il miocardio degenerato o infiammato può render ragione della sua inefficacia.... Il diradar delle sistoli prodotto dalla digitale non può considerarsi come un fatto di poco o di nessun valore clinico; esso ha innanzi tutto un'importanza prognostica, perchè suole prodursi soltanto se le condizioni meccaniche del cuore sono suscettive di miglioramento; esso poi è direttamente utile in certe maniere di vizio, quale la stenosi auriculoventricolare e specialmente l'insufficienza mitrale, mentre in altri vizi col diradar delle sistoli cresce il danno del cuore e perciò la digitale è controindicata..... Nel caso della stenosi la frequenza del polso è decisiva : s'essa eccede di molto la norma, il rimedio è indubitabilmente utile : se non l'eccede, è dannoso.... Siccome la sistole rappresenta il momento di maggior dispendio di forze, non par dubitabile che almeno il prolungarsi del *riposo* non torni utile al cuore, essendo esso in tutto o in qualche sua parte *un muscolo stanco per eccesso di lavoro*.... l'insufficienza della valvola mitrale è uno de'vizi, in cui la digitale è più utile e in cui la frequenza delle pulsazioni, la piccolezza, l'ineguaglianza del polso sono spesso al massimo ». Queste dichiarazioni, delle quali detti le prove cliniche e la spiegazione fisiologica, mi par che bastino a provare, che non si deve accettare la deprimente sentenza, che i medici pratici, se non fosse stata scoperta la fibrillazione auricolare qualche decennio dopo del mio lavoro, sarebbero condannati ancora a brancolare nel buio e a prescrivere la digitale in tutti i casi di malattia di cuore, come il Mackenzie narra d'aver fatto anche dopo il 1887. È lungi da me le mille miglia l'idea d'accusare l'illustre scrittore d'orgoglio, poichè anzi egli insegna a noi tutti moltissime cose, ma anche l'obbligo della modestia : basti riferire di lui le parole seguenti scritte a proposito di alcuni disordini della digestione « la mancanza delle *mie cognizioni* intorno alle malattie del tubo digerente era troppo grande ».

E se io insisto sul punto, che concerne le indicazioni della digitale, non è per mettere in rilievo il nonnulla, ch'io potei fare per dilucidarla, ma per dimostrare ancora come ci siano ancora oggi medici insigni, che percorrono le stesse vie percorse allora da me. Oggi par quasi un'asserzione rivoluzionaria questa, che qui riporto dal libro del Mackenzie ». Gli effetti dei rimedi devono essere studiati negli individui ammalati. « Oggi, invece, sono i laboratori di farmacologia, che pretendono di legiferare circa l'opportunità di agenti, che non furono sperimentati mai negli uomini infermi. E ci sono anche medici, che van per la maggiore, i quali han fatto perfino la scoperta, che certi agenti tera-

peutici prendono le loro indicazioni non dalle qualità del processo morboso, ma dall'organo ammalato, come, per esempio, il boldo per il fegato o il fosforo per il cervello — un'idea, della quale durerei fatica a trovare la più scimunita! Nè basta. Oramai il più modesto farmacista si vergognerebbe, se non avesse *arricchito* la materia medica con qualche nuovo intruglio da lui, che non vide mai un malato, decantato, come il salvatore di tanti poveri infelici, che il medico non sa guarire. E peggio ancora: ci son molti medici, che credono nella sapienza clinica del farmacista e ne prescrivono gli eleganti prodotti. Anche costoro (strano a dirsi!) la pretenderebbero a medici pratici!

Fedele all'unico principio razionale della terapia, che poc'anzi ho riferito colle stesse parole di lui, il Mackenzie dopo lunghe e minutissime osservazioni è pervenuto a concetti ben definiti circa l'azione della digitale nelle malattie cardiache. E io recherò ora alcune sue sentenze, che quantunque scritte dopo l'applicazione clinica d'un meraviglioso strumento, qual'è l'elettrocardiografo, non differiscono che per le parole da quelle da me stabilite 33 anni sono seguendo il metodo clinico possibile allora.

« I cuori malati reagiscono in modo assai vario alla digitale. In alcuni la frequenza diminuisce, in altri la dose stessa non ha effetto alcuno. In alcuni il cuore diventa irregolare nel ritmo: in altri il ritmo resta inalterato. Nei casi, in cui esiste un ritmo irregolare la digitale agisce in un senso e in un altro ritmo irregolare in un senso differente ». Io avevo già osservato questo per rispetto al ritmo bigemino. Il Mackenzie aggiunge « l'azione della droga era modificata dalla natura della malattia..... In alcuni casi l'insufficienza cardiaca era probabilmente dovuta alla frequenza eccessiva dei ventricoli, perchè questi erano esauriti per *la mancanza del riposo*.

La maggior parte di questi cuori era molto sensibile alla droga. Finchè il cuore pulsava con frequenza inferiore ad 80 essi andavano assai bene, ma se la frequenza eccedeva i 110, mostravano gradatamente segni crescenti di insufficienza cardiaca..... Se la frequenza poteva esser diminuita e tenuta bassa dalla digitale, il presagio diventava lieto: se non si poteva, esso diventava assai grave. L'esame *post mortem* di questi ultimi casi rivelava sempre, che insieme col ritmo irregolare esistevano altre complicazioni, quali la degenerazione miocardica o il rigurgito aortico..... Ci furon casi, nei quali l'effetto della droga fu alcune volte fenomenale. Eran casi, nei quali la insufficienza cardiaca era talora estrema, con ortopnea ed idropi. Il cuore era rapido e irregolare, tipico della condizione, ch'io descrissi dapprima come paralisi dell'orecchietta, ma che noi ora riconosciamo siccome fibrillazione auricolare.... dove il cuore pulsava frequentemente, v'erano crescenti segni d'insufficienza, cardiaca, i quali sparivano insieme col diminuire della frequenza per l'azione della digitale..... Di tanto in tanto io vidi pazienti afflitti da ortopnea, respiro di Cheyne-Sokes idropi e tutt'i segni d'un'estrema insufficienza, e ch'erano stati dichiarati dai loro curanti come spacciati, riacquistare rapidamente una salute durevole mediante l'accorto e intelligente impiego della digitale ». Basterebbe sostituire alle parole *fibrillazione dell'orecchietta* quelle da me usate d'insufficienza grave della mitrale per iscorgere la più perfetta identità dei fatti osservati e dei precetti pratici desunti. Il fenomeno della *fibrillazione* non fu scoperto che nel secolo XX e io non potevo parlarne nel 1887, ma oso dire anc'oggi ch'esso s'incontra, se non esclusivamente, certo nel

più de' casi in cui le pareti auricolari furono per lungo tempo iperdistese dal sangue irrompente con violenza negli atri sotto la forza delle pareti ventricolari e non sotto quella tanto più debole della pressione delle vene.

C'è forse qualcuno, il quale pensi che un muscolo possa perdere la proprietà di contrarsi contemporaneamente ed efficacemente in tutto il suo insieme e presentare invece il fenomeno di retrazioni del tutto inefficaci di gruppi di fibre senza che una alterazione profonda del muscolo e del nervo siasi prodotta? C'è forse qualcuno, il quale possa mettere in dubbio, che una distensione violenta e durevole delle fibre muscolari, tanto da rendere credibilissimo che la circolazione capillare del muscolo sia ostacolata, non sia valevole a determinare un disordine nutritizio nell'apparecchio neuromuscolare? Tutta la riverenza, sincera e profonda, che il Mackenzie m'ispira, non può impedirmi di dire che la sua opinione essere la fibrillazione auricolare *un'entità morbosa* mi sembra non conforme alle buone regole della patologia: mi sembrerebbe più giusto il dire, che, essendo nei vizi di cuore il miocardio l'elemento principale dei sintomi della malattia, la lesione di esso può talora diventare così grave, che un sintoma di più, finora ignoto, può sorgere per la sua più grave lesione — cioè la fibrillazione o la vibrazione delle orecchiette.

Chi volesse credere, ch'io abbia cercato di porre in rilievo il valore d'un mio lavoro di 33 anni sono, deve prima riflettere che l'argomento non fu scelto da me, ma dal Mackenzie, ch'è tenuto per il più competente dei viventi cardiologi: poi deve anche riflettere ch'io non ho voluto dimostrare se non l'efficacia dei lavori clinici, che partono prima di tutto, come quelli del Mackenzie, dall'osservazione dell'infermo, pure aiutandola con tutte le notizie possibili, che con esso hanno attinenza. Pur riconoscendo, che il medico pratico non può perder troppo dell'opera sua coll'applicare istrumenti nell'esame dei malati, si può dire che le parole del Mackenzie eccedono qualche volta i limiti del vero.

Egli accusa anche lo stetoscopio. Ma è necessario ricordarsi, che l'ascoltazione non ha di questo alcun bisogno: l'accusa, dunque, andrebbe all'ascoltazione. Non sarebbe umiliante per l'intelletto umano, se tutt'i medici avessero per un secolo intero benedetto il nome di Laënnec senz'avvedersi, ch'egli aveva messo a loro disposizione un mezzo inutile o dannoso? Se talora fu assegnato un valore prognostico a rumori cardiaci, che non l'avevano, vuol forse dire che l'ascoltare questi rumori sia inutile? Vuol dire unicamente che alcuni medici errarono nel giudicarli. O si dovrebbe credere, che lo scoprire dei rumori propri d'un cuore malato sia inutile, perchè il rumore non indica, se non una lesione già stabilita? Ma allora la fibrillazione auricolare e la vibrazione dimostrabili cogli altri espedienti meccanici perchè dovrebbero meritare maggiore rispetto? Non sono forse anche questi sintomi la prova, che il miocardio si contrae anormalmente, perchè la malattia lo ha raggiunto? Io ho già detto, come lo svalutare un'indagine, perchè incapace di rivelare la malattia, valevole soltanto a farci conoscere una lesione già avvenuta, non mi sembri punto giusto. Forse l'anatomia patologica ci rivela il processo morboso? Ci mostra solo delle lesioni, che, aidate dalla storia dei viventi, nel cui cadavere furono riscontrate, ci suggeriscono interpretazioni spesso così simili al vero da illuminare il processo morboso. E perchè allora una lesione riconosciuta nel vivente non dovrebbe possedere lo stesso potere d'illuminazione? C'è anzi di più: come in tutta la natura domina un'insta-

bilità permanente, così una malattia non può essere che una serie di atti vitali, fisici, chimici, meccanici fra loro intrecciati, promossi dalla primigenia cagione. In confronto dell'anatomia patologica il riconoscere in vita un'alterazione ha, dunque, il vantaggio, che noi possiamo talora, seppur non sempre, presagire gli effetti, che essa potrà avere sugli altri organi nel seguito della vita. Io ripeto qui ciò che già ho fatto rilevare, cioè che una malattia, che non ha portato danni, è inconcepibile: saranno danni inaccessibili, ne convengo: ma finchè la *causa morbi* non ha determinato un mutamento dell'organismo sano, malattia non esiste e non si può dire, che la causa supposta sia veramente morbosa finchè la lesione, visibile od invisibile, non si sia prodotta. Ora se l'ascoltazione ci permette d'udire un rumore, che per noi equivale a vedere un orifizio troppo ristretto o una valvola troppo corta, dovremo considerare come negligibile questo servizio, perchè ci manca il potere d'allargar l'orifizio o d'allungare la valvola? Certo il Mackenzie non sostiene questo, ma la sua condanna dello stetoscopio non potrebbe farlo supporre?

A guardarci ben dentro, la fibrillazione auricolare e la vibrazione auricolare, studiate dal Mackenzie con intento clinico mirabile non sono altro che fenomeni morbosi generati da una lesione già avvenuta nel miocardio o nel fascio di His, cioè dire rivelazioni anch'esse d'una lesione già stabilita. Se l'avere scoperto che il cuore malato produce dei rumori ha dato origine a qualche affermazione errata, non per questo si dovrebbe dire che quest'erronea concezione *svia la professione in tutt'i paesi*. Non solo questo, ma, dopo che fu svelata l'associazione dei rumori con certi difetti valvolari, « quella concezione introdusse la teoria della pressione retrograda dell'insufficienza cardiaca, una teoria che ha fatto deviare l'attenzione dalla natura essenziale dell'insufficienza del cuore. Io ho dimostrato che questa è essenzialmente dipendente dall'efficienza del muscolo cardiaco » (Mackenzie). Per fastidioso che sia il dover citare sè stesso, devo io ripetere qui qualche frase scritta da me 33 anni or sono, nel mio studio dell'uso della digitale. » La causa precipua della virtù terapeutica della digitale sta nella sua azione diretta sulle *pareti del cuore*..... il *miocardio* degenerato o infiammato può render ragione della sua inefficacia..... La digitale deve agire sul *miocardio* sano d'un cuore con aorta, valvole e orifici malati alla guisa stessa, che se quest'aorta, queste valvole e questi orifici fossero normali, poichè non è su questi, ma sul *miocardio ch'essa esercita il suo potere*..... ai casi di duplice insufficienza, valvolare e *muscolare*, converrebbe il nome di asistolia.... ». Non mi pare che sia possibile di riconoscere l'importanza del muscolo cardiaco più insistentemente di così: perciò, se qualche clinico non ne ha tenuto conto, egli solo deve averne biasimo, ma non è lecito concludere, come fa il Mackenzie, il quale scrive nel 1919 « Io penso che si possa dire senza esagerazione, che il malo uso della scoperta dell'ascoltazione non solo ha diretto il seguito dell'investigazione in vie erronee, maha causato danno a un gran numero di persone e lo sta causando anche oggi, perchè ai medici non fu *mai* insegnato come valutare il significato dei sintomi scoperti mediante l'ascoltazione ».

Non è molto, Thomas Lewis ha espresso la propria adesione a queste idee del Mackenzie (1). Anche per lui « dopo la scoperta di Laënnec i suoni del cuore e i ru-

(1) *British Med. Journal*, 1919, 15 nov., p. 621.

mori prodotti in parecchi orifizi ricevettero un'attenzione straordinariamente minuta per moltissimi anni ». Egli non contesta il valore di tutti questi studi, ma assegna importanza soltanto alle diagnosi di stenosi mitralica e d'insufficienza aortica. Alla diagnosi d'insufficienza mitralica non dà valore alcuno. « Se manca la stenosi (egli scrive) il riconoscere che la mitrale è insufficiente è un compito pieno delle più gravi difficoltà : per giunta, quando tale giudizio è fatto, esso fornisce poco o punto aiuto per il futuro ». La prima parte della sentenza è giustissima, poichè il valore del soffio sistolico all'apice è soverchiamente stimato mentre non merita attenzione, se ad un tempo non si verificano le prove, che indicano davvero il reflusso del sangue nell'atrio sinistro. Ma la seconda parte dell'affermazione del Lewis sembra a me, che meriti, come alcune asserzioni del Mackenzie, una discreta incredulità. È difficile concepire come un'inversione della corrente sanguigna proprio nel punto più centrale, cioè all'origine dell'aorta, possa non aver conseguenze gravi, purchè non s'ammetta che l'insufficienza sia di lievissimo grado e perciò incapace di gravi effetti. Ma s'essa è notevole, notevoli son pure le sue conseguenze : perchè mai, come mai la corrente inversa, l'invertita pressione non dovrebbero offendere l'atrio sinistro, le vene polmonari, il polmone, il cuor destro? Io non riesco a vederlo. Il dire che, se tali conseguenze s'avverano, è perchè coll'insufficienza coesiste la stenosi, è contraddetto dall'esperienza, che dimostra con certezza assoluta la possibilità dell'esistenza isolata dell'insufficienza. Il

quesito circa la gravità dei diversi vizi del cuore fu molte volte agitato, ma io sostenni ch'esso non può essere giustamente risoluto, se non si tien conto del *grado* delle viziature. Un'insufficienza delle semilunari aortiche o una stenosi dell'orifizio mitrale saranno i vizi meritevoli di grande considerazione, come afferma il Lewis, eppure non c'è medico pratico, il quale non abbia visto malati affetti da tali affezioni, i quali presentavano pochissime o nessuna molestia. Ciò giustificherebbe mai l'opinione, che il riconoscerli non abbia grande importanza? Altro è assegnar valore a un dato rumore, altro è assegnarlo a un'alterazione d'un congegno necessario per la regolarità del circolo. Se poi s'aggiunge la notizia, che le alterazioni di valvole e d'orifizi son *quasi* sempre determinate da malattie infettive e che queste tendono a diffondersi non solo all'endocardio, ma anche al miocardio, appare più che mai l'interesse, che può avere il pratico a riconoscere che l'endocardio fu infettato. Tale notizia può essergli fornita dall'ascoltazione e dalla percussione, quand'anche i disturbi subiettivi del malato non facciano supporre un disordine cardiaco : e non è senza valore il sapere, che, oltre all'offesa delle valvole o degli orifizi, anche un processo analogo non è improbabile nel miocardio.

Arriva forse la fibrillazione auricolare, come un fenomeno imprevedibile, impreceduto, impreparato? No certamente. Arriva dopo che, per un verso o per l'altro, il cuore era già malato. E allora perchè non chiedersi, se ciò che c'era prima non abbia favorito la *fibrillazione*? Che il medico pratico debba anzi tutto osservare per conoscere i fatti, accettarli, regolar colla direzione di essi la sua mente e l'opera sua, nessun dubbio. Ma sarebbe inconcepibile ed imperdonabile colui, che pretendesse di negare al medico pratico di riconoscere anche la filiazione dei fenomeni morbosi, se questi si presentano con legami evidenti. C'è forse una fibrillazione, ch'esista di per sè? La clinica non l'ha dimostrata mai. Esiste sperimentalmente. Ma la puntura di Kronecker o la chiusura delle coronarie di Cushny che mai rappresentano, se

non una malattia del cuore precedente alla fibrillazione? Accusare l'idea della contropressione del sangue non mi par ragionevole. Di più, io confesso senza vergognarmene di non capire come l'idea della contropressione possa sembrare inconciliabile colla scoperta della fibrillazione. Quell'idea infatti, non che contrastare, favorisce il concetto di ricondurre, in ultima analisi, le alterazioni del ritmo a una lesione del miocardio. C'è un fatto indiscusso da secoli ed è che l'energia, per cui il sangue circola, è data dal miocardio. Perchè però tale energia si svolga normalmente essa dev'esser *cos tretta* da valvole e da pareti vascolari entro limiti prefissi. Mi saprebbe dire qualcuno perchè tra il ventricolo e l'orecchietta dovrebbe esserci una valvola, se fosse indifferente che tale valvola restasse aperta o chiusa? chi mi obiettasse, che questo, ch'io metto innanzi, sarà un argomento fisico o fisiologico o anatomico, ma non un argomento clinico, risponderai, che l'insufficienza cardiacasi riscontra talora senza che la valvola sia insufficiente, ma che *il più delle volte* essa invece è lungamente preceduta da un grave vizio della valvola. Negare quest'idea e chiuder gli occhi della mente ai medici sarebbe tutt'uno. Perchè avviene la fibrillazione? I medici, che conoscono ciò che la fisiologia moderna ha rivelato circa le proprietà del miocardio, pensano senz'altro all'alterazione dell'intimo congegno automatico di esso. La scoperta non sarebbe grande. Se il ritmo è una proprietà, di cui l'essenziale condizione è la costituzione del miocardio normale, la sparizione di questa proprietà meravigliosa non deve suggerire l'idea, che la condizione essenziale di essa è distrutta? Ma sarebbe forse indifferente per il pratico il conoscere *per quali modi* questa proprietà del miocardio s'altera e sparisce? S'egli conoscesse tali modi non potrebbe prevedere l'esito e per avventura prevenire il deleterio suo prodursi? Mackenzie accusa, come ho già detto, l'idea della pressione sanguigna aumentata dietro al punto, nel quale l'ascoltazione fa riconoscere il vizio. Ma *asserire* che questa è l'origine di tutti gli errori non significa nulla: bisognerebbe *dimostrare*, che la pressione accresciuta in una o più cavità cardiache o la pressione diminuita in altre sono incapaci d'ogni danno. Ma dov'è mai in fisiologia un fatto o un concetto, per cui si possa credere che un'inversione delle pressioni delle diverse cavità cardiache sia indifferente per il cuore? Il circolo del sangue, alla fine, non s'attua che per la differenza delle tensioni che questo liquido subisce dalle contrazioni del miocardio, le quali determinano il movimento dalla parte di tensione maggiore verso quella di tensione minore. Come può essere indifferente, che la parte, la quale dovrebbe esser dominata da una tensione minore, diventi una parte a tensione maggiore? Si potrà rispondere, che queste non sono che considerazioni dottrinali, che l'esperienza ha dimostrato fallaci, perchè il cuore provvede bene a far circolare, come gli spetta, il sangue anche quando un vizio di valvole o d'orifizio ha alterato l'economia delle sue interne pressioni. Quando però si rifletta che quelle considerazioni sono di natura meccanica piuttosto che vitale non sarà facile negar fede ad esse: e se poi si pensa che la fisiologia ha dimostrato che il miocardio normale, *riempiendosi più presto si contrae prima, riempiendosi di più si contrae più forte*, si capisce come il danno meccanico indotto da un vizio possa conciliarsi colla persistenza d'una sufficiente funzione circolatoria del cuore. Ma non c'è forse l'anatomia patologica, che dà la più luminoso delle sanzioni alla dottrina della contropressione oppugnata da Mackenzie? Ci son forse fatti anatomici, che sien più costanti di una dilatazione del ventricolo sinistro

per valvole aortiche insufficienti o d'un atrio sinistro dilatatissimo per un'insufficienza della mitrale? È naturale, che, se le pareti di quest'atrio, mentre dovrebbero sottostare appena alla pressione delle vene polmonari, devono invece subire il sangue che il forte ventricolo sinistro spinge contro di esse già prima che le valvole aortiche sieno sollevate e più che mai dopo che la forte tensione intraventricolare le ebbe sollevate, esse patiscono una distensione, cui non erano chiamate e si dilatano tanto, che il medico può in vita verificare colla percussione l'ampiezza talora enorme dell'atrio. C'è qualche cosa da opporre a questa concezione meccanica e clinica? O sarebbe ragionevole negare, che tessuti eccessivamente stirati per mesi e per anni, com'è in tali condizioni il miocardio auricolare, subissero lesioni di nutrizione, per le quali fossero alterate le proprietà loro e quindi i muscoli atriali *fibrillassero*, come muscoli degeneranti per atrofia muscolare progressiva? I medici, che prima del Mackenzie osservavano i cadaveri dei malati di cuore, avevano veduto che l'atrio sinistro era talora dilatatissimo, le sue pareti assottigliate, le fibre muscolari degenerate, di guisa che, se non avevano adottato la definizione di *paralisi dell'orecchietta*, ne possedevano già il concetto. Il Mackenzie ha avuto il merito d'insegnare, che tale condizione può essere diagnosticata e dalla sparizione del polso venoso giugulare dell'orecchietta e dalla sparizione del rumore presistolico. Giustamente designò prima come *paralisi dell'orecchietta* la medesima condizione, che ora egli definisce come fibrillazione auricolare. Una contrazione fibrillare è, quanto a sviluppo d'energia, presso che uguale a paralisi. E io non credo che per la mente del pratico l'idea d'un muscolo, che ha una contrazione fibrillare, chiarisca il meccanismo del vizio meglio della definizione fisiologica di *paralisi dell'orecchietta*. Per l'insufficienza delle valvole aortiche il processo fisiopatologico è essenzialmente analogo. Per norma il ventricolo sinistro, svuotatosi nell'aorta, cade in diastole e la sua cavità va riempiendosi sotto la debole pressione atriale. Ma quando le semilunari non chiudono più, l'economia delle *pareti ventricolari* è subito profondamente alterata: il sangue dell'aorta iniziale, ch'è quello che subisce la pressione più alta di tutto l'organismo, si riprecipita violentemente nella cavità ventricolare e la distende all'estremo. Traube, notando che i muscoli papillari erano appiattiti e pallidi, attribuiva tale fenomeno alla lunga compressione sopra di essi operata appunto dal sangue premente. Ma s'anche ciò non fosse, è possibile a un medico di mettere in dubbio l'azione dilatatrice del sangue irrompente con altissima pressione dentro la cavità ventricolare rilasciata? S'anche fosse opportuno per la dottrina della fibrillazione il negare questi fatti, negarli sarebbe impossibile. Pare evidente che se le pareti ventricolari e a più forte ragione le auricolari restano esposte ad una enorme distensione, i capillari della coronaria devono pur essere compressi e tesi per modo da ostacolare il sangue circolante in essi: e allora anche il rifornimento dei materiali necessari alla funzione dei tessuti nervo-muscolari del miocardio non dovrebbe più farsi normalmente: l'anatomia patologica poi dimostra che le cavità auricolari ingrandite contengono molti trombi, i quali provano ch'esse non si svuotavano. Questa non sarà una dimostrazione sperimentale, perchè è la natura che l'attua e non il medico. Ma è difficile asserire, che la legatura artificiale della coronaria determina la fibrillazione e asserire poi che la diuturna distensione e la mala nutrizione delle pareti cardiache non la producano, tanto più che nelle condizioni accennate la fibrillazione

avviene spesso e che, se avviene talora anche dov'esse non agirono, si riscontrano fatti molto analoghi, quali la miocardite cronica, la sclerosi della coronaria, la pericardite fibrosa.

Non varrebbe la pena di criticare, se poi tutto si riducesse ad avere un'opinione od un'altra. Gli è che invece, accettando il concetto del vizio cardiaco, il quale si fa cagione di gravi conseguenze idrauliche, il medico non prende per segni prognostici gravi un rumore qualunque, come il Mackenzie ricorda, ma si rende conto dei danni circolatori e nutritizi, che dal vizio provengono. Con questo egli acquista il potere e di antivederne le conseguenze e d'opporre i presidi, che possono allontanarlo. *Semplificare* per riservare al medico pratico soltanto ciò ch'è necessario ad un'opera medica intelligente costituisce una mira ottima, ma semplificare per risparmiargli un lavoro intellettuale, senza del quale egli non può rendersi conto delle sue opinioni e della sua opera, sarebbe deleterio. Il medico futuro sarebbe peggiore del medico di oggi. Questo, pur troppo, non dà alla società umana neppur la metà del bene, che, sapendo meglio, potrebbe già darle. Bisogna dunque dirgli che deve saper di più, non che ci saranno *semplificazioni* per tutte le sue difficoltà. Tommaso Lewis scrive oggi « *Un uomo ha una cicatrice nella pelle della gamba e presenta la gamba all'esame. Chi mai s'interessa di decidere, se la cicatrice costituisce una malattia di struttura? Un altr'uomo può avere una simile cicatrice nel pericardio o nel margine della sua valvola mitrale — una cicatrice guarita, che mai gli causò e mai gli causerà inconvenienti..... Se noi vediamo la cicatrice della gamba, non ci curiamo di sapere come la gamba funziona, invece, se troviamo nel cuore i segni, che possono significare una sua cicatrice, ci occupiamo di sapere come il cuore compie il suo ufficio* ». Naturalmente! Perchè dovremmo chiedere, se la cicatrice della gamba ne altera la funzione? Ci son già secoli d'esperienza, che rispondono che ciò non avvenne mai: sappiamo, dunque, che non può essere. Ma come farà il Lewis a sapere, che la cicatrice della valvola mitrale *non causerà mai inconvenienti*? Egli, per lo meno, deve esaminare per bene il cuore. Non basta il sapere, che ci son soffi sistolici senza cicatrici mitraliche: bisogna saperli distinguere dai soffi prodotti da queste cicatrici e valutarne i danni.

Verissimo ciò che il Lewis riferisce, essere molto frequente l'errore di giudizio dei medici odierni, che danno al soffio sistolico un valore, ch'esso non ha. È già più di mezzo secolo, che Traube, fra gli altri, ammoniva di non dare a questo soffio il significato di prova dell'insufficienza mitralica: ma non diceva per questo, che fosse impossibile di riconoscere quando il soffio dipende e quando non dipende da insufficienza della valvola. Se i medici inglesi e i medici italiani son così immemori e così ignari, dovrebbero forse per assolverli dall'errore cancellare dalla mente dei medici degni quelle nozioni, che permettono di riconoscere la cicatrice della valvola mitrale, la quantità della sua insufficienza a chiudere l'orifizio auriculo-ventricolare, i danni già recati e quelli ancora temibili, che la presenza della cicatrice vale a determinare? Dicendo, come fa il Lewis, di non occuparsi di stabilire, se la valvola mitrale sia o non sia insufficiente, poichè basta riconoscere che l'orifizio aurincolo-ventricolare è ristretto, s'incoraggiano l'ignaria, l'inesattezza, la grossolanità. Per conto mio, non invoco medici pratici così fatti: preferisco questi d'oggi, che, anche quando non giungono a risolvere un problema, sanno almeno che il problema c'è.

Certamente l'aver prodotto sperimentalmente la fibrillazione nel cuore degli animali e l'aver trasferito tale conoscenza nella patologia umana per illuminare certi fenomeni osservati nei malati e fornire con questo migliori conoscenze e maggior facoltà d'opere al medico pratico costituisce un progresso considerevole della medicina odierna del quale una gran parte di merito spetta al Mackenzie e al Lewis. Ma costoro tendono troppo a diminuire il pregio delle cognizioni cliniche meno moderne. Non è proprio fra le cose concepibili un eccesso di sapere nel medico! Il desiderio di semplificare poi è tutt'altro che senza pericoli, perchè nella nostra scienza, ch'è in continua evoluzione, la sintesi d'oggi è spesso rovinata dall'analisi di domani. La fibrillazione e la vibrazione rappresentano due sintomi, che non meritano di salire al grado di vere entità morbose — due sintomi di straordinario valore, siccome quelli, che ci mostrano quasi sott'occhio il più intimo disordine della funzione ritmica del cuore e ci avvertono del pericolo minacciante più vicino. Ma per fortuna degl'infermi tali fenomeni non sono sempre precoci, nè molto frequenti nelle cardiopatie. E a che dovrà ricorrere il medico pratico per dar consigli al suo paziente, ch'è malato di cuore, ma non presenta ancora nè fibrillazione, nè vibrazione del miocardio? I due insigni medici inglesi tendono a dare ogni valore ai sintomi subiettivi — alle sensazioni moleste intorno al torace e all'affanno, — due sintomi, che insorgono per movimenti, i quali nelle condizioni precedenti non li producevano. Certo la raccomandazione urgente rivolta al medico di osservar bene questi fatti, che indicano l'insufficienza del miocardio, merita piena adesione. Invece non merita consenso, ad avviso mio, il consiglio di tenere in poco conto i fatti desunti dall'ascoltazione finchè il malato non soffre nè affanno, nè oppressione, nè senso di costrizione toracica, nè dolori. Il Lewis, d'accordo col Mackenzie nei concetti, li formula forse più nettamente. « Scoprite (egli insegna) la stenosi mitrale e *non perdetevi tempo* a ricercare se c'è insufficienza della valvola..... Riconoscere una stenosi delle valvole aortiche quando sappiamo già ch'esse sono insufficienti, riconoscere la insufficienza della mitrale quando sappiamo già che l'orifizio è ristretto, *non ci fa fare un passo avanti* ». Ma s'è facile asserire, non sarebbe facile il dimostrare. È proprio indifferente per il corpo umano che il sangue penetrato scarsamente nella cavità del ventricolo sinistro a traverso un orifizio angusto proceda almeno *tutto* nell'aorta, come normalmente deve, ovvero non vi arrivi che *in parte*, perchè un'altra parte *ritorna* in dietro nell'atrio, ond'era venuto? A me pare evidente che per ottenere il medesimo effetto idraulico da un congegno opportuno e da un congegno inopportuno è necessario, che l'energia, la quale fa agire il congegno non opportuno, sia maggiore. Ora nessuno (io penso) contesterà, che una valvola che non chiuda bene o che un orifizio che non lasci passar bene rappresentino dei congegni meno opportuni di quelli, che appartengono ad un cuore normale. Che cosa, dunque, vuol dire il fatto di persone, le quali, pur presentando fenomeni certi di lesio congegno, non presentano fenomeni d'insufficienza cardiaca? Ciò non può significare se non che il muscolo cardiaco lavora di più. Ora « l'insufficienza cardiaca risulta da impedimenti posti sulla via del cuore, così che il muscolo s'*esaurisce* nel persistente conato di compiere con efficacia l'ufficio suo » (Mackenzie). E non sarà, dunque, logico d'impedire, che un cuore, il quale è già obbligato a un lavoro esauriente a causa de' suoi congegni alterati, eviti tutte le occasioni, che esigereb-

bero da esso un'aggiunta di lavoro? Ai due medici inglesi sembra che un malato debba esser libero di far tutto ciò ch'esso può fare, purchè non presenti i disturbi subiettivi menzionati poc'anzi. Ogni medico pratico però avrà avuto occasione di esaminar malati di cuore, che non s'avvidero mai nè di sensazioni moleste al torace, nè di eccessiva stancabilità, nè d'affanno. E non nei casi soltanto, in cui esiste un rumore, del quale l'origine sia dubbia, ma anche in quelli, in cui l'alterato congegno valvolare ha già prodotto i suoi più gravi effetti anatomici sul miocardio, cioè la dilatazione e l'ipertrofia. Tale esperienza si fa non di rado in giovani affetti da insufficienza delle semilunari aortiche: le valvole possono raccorciarsi in modo così lento, che l'onda reflua nella cavità ventricolare cresce tanto gradualmente da non rivelarsi punto alla coscienza dell'infermo. Ma quando questi si presenta a noi dopo qualche anno noi troviamo l'apice del cuore nel 6° o 7° spazio intercostale e palpiamo un apice sollevantesi con tal forza, quale non vien fatto di ritrovar quasi mai negli altri vizi cardiaci. E si può credere, che, se avvertito dal rumore diastolico, il curante avesse proibito al suo giovine paziente tutti gli esercizi muscolari, anche quelli che non davano origine ai sintomi subiettivi di insufficienza cardiaca, egli non avrebbe provveduto meglio alla salute di lui, che consigliandolo a far tutto quanto non gli desse affanno e sensazioni sgradevoli nel torace?

Nessun dubbio, che la rivelazione di tanti fatti prima ignoti abbia favorito conclusioni eccessive e che sia stato assegnato un significato diagnostico e prognostico, che non meritavano, a certi rumori del cuore. Ma se l'abuso d'una scoperta, come l'ascoltazione, giustificasse il disconoscimento di essa, che cosa mai resterebbe dei progressi umani? Non occorrerebbe nemmeno di risalire al passato: c'è la radiologia che sotto ai nostri occhi ci ripresenta il solito evento, inseparabile dall'umana fallibilità. Il massimo degli errori però sarebbe sempre quello di rifiutare il bene, perchè mescolato col male. È qui l'inestimabile merito della critica sana, che permette di stabilire dove il bene finisce e dove comincia il male. Perciò non mi pare utile il discreditare il valore pratico dell'ascoltazione: sarebbe meglio il riconoscere del tutto i suoi vantaggi per inculcare di più non solo l'obbligo del pratico d'educare i suoi sensi per la verifica dei fenomeni, ma anche la sua mente per comprendere di essi la genesi. Questo non è così facile, come appare. Laënnec, Bouillaud, Skoda, Traube, Potain ed altri molti investigarono e meditarono, ma tutto non riuscirono a chiarire. L'appropriarsi tutto il frutto d'un secolo di ricerche acute e pazienti non è facile certamente per ogni pratico. Ma si dovrà per questo *semplificare* anche a costo del sapere e del potere, che pur sarebbero concessi a un medico pratico? Se è indispensabile per il bene degli infermi che, ove qualcuno aspiri a divenire onestamente il loro consigliere, egli senta l'obbligo di non mai desistere in tutta la vita dall'educare sempre meglio i propri sensi e dal disciplinare sempre più giustamente la propria ragione per interpretarne il valore, bisogna dichiarargli che l'ufficio, cui aspira, è più arduo di quel che appare a chi non sia penetrato mai nel profondo dell'argomento. Non ci sono che i medici pratici, già invecchiati nell'esercizio intelligente della medicina e devoti agli ordini della propria coscienza, i quali sappiano apprezzare ognora più le difficoltà da superare. Certo nessun vivente può aspirare ad essere ammirato per queste doti rarissime, quanto sir James Mackenzie, che da una posizione d'umile

medico delle Scozia è salito al più alto grado di Londra spinto soltanto dalla forza instancabile del suo lavoro pratico, delle sue investigazioni scientifiche e della sua inalterabile fedeltà ai sacri obblighi della professione. E io gli assegnerei anche il primato sopr'a tutti gl'insegnanti se non mi sembrasse che il suo ardente ed altruistico desiderio di rendere più benefica l'opera del medico pratico col farla meno difficile, non lo sospingesse talora a *semplificare* i problemi più di quanto l'indole dell'argomento conceda. Tale mio giudizio non parrà ingiusto, se le considerazioni, che ho fatto rispetto all'importanza dell'ascoltazione, sono esatte. E le considerazioni acquistano valor maggiore, ove si pensi, che concernono un argomento, che il Mackenzie ha prescelto non solo, perchè in esso egli è straordinariamente autorevole, ma anche perchè è sembrato a lui il più acconcio a far rifulgere l'utilità delle sue *semplificazioni*. Io temo che, *semplificando* troppo, si possa cadere nell'errore o, per lo meno, nell'imprecisione. I medici pratici, come tutti gli altri uomini, saranno sempre proclivi ad accogliere delle regole semplici e fisse, promulgate da persone autorevoli, perchè quelle li liberano dal dubbio della propria ignoranza e facilitano le loro risoluzioni pratiche. Ma la Medicina è costituita da un cumulo d'innunerevoli conoscenze fisiche, chimiche, anatomiche, fisiologiche, farmacologiche, anatomopatologiche, batterologiche, sperimentali le quali spesso, spesso sono così slegate fra loro, che possono perfino assumere l'apparenza di contradicentisi. Questo materiale non si presta gran fatto alla formule generali.

Oserei anche dire che la condanna di congegni fisici per la ricerca di fenomeni clinici, se fosse assoluta, mi sembrerebbe inaccettabile. Se si può fare a meno dello stetoscopio, tranne che per l'ascoltazione dei vasi del collo, se il più spesso basta la mano per apprezzare il grado di ipertensione arteriosa senza bisogno dello sfigmomanometro, se lo sfigmografo non fornisce notizie utili al pratico quasi mai, ci son pure delle indagini, che sono impossibili senza strumenti: come potrebbesi altrimenti guardare il fondo oculare e lo sbocco d'un uretere in vescica? E quante diagnosi di malattie cerebrali, renali o vescicali diventerebbero impossibili o, per lo meno, insufficientemente fondate, se ci mancasse l'ausilio dell'oftalmoscopio o del cistoscopio? Per quanto non possa essere abbastanza lodato l'incitamento di Mackenzie di studiare i primissimi inizi delle malattie e la sua affermazione che tale studio non si possa fare che dal medico di famiglia, ch'è il primo chiamato e ch'è quello, che solo è al caso di assistere allo svolgimento talora molto lungo del processo morboso, per quanto sia giusto rivendicare così l'ufficio altamente scientifico del medico pratico, ch'è il solo osservatore diretto dei primi fenomeni delle malattie, non si può, non si deve obbiare, che la mente umana è in genere attirata più dalla quiete della pigrizia che dai fascini dell'investigazione. È pericoloso il diffondere l'idea, che non ci sia processo morboso senza disturbi subiettivi, come afferma il Mackenzie, perchè, se con questo è stimolato il pratico a tenere le sensazioni dell'infermo in più giusto conto, che oggi non sia, l'inverso errore ne segue, che consiste nel non investigare con diligenza i fatti morbosi, che non si rivelano alla coscienza dell'infermo. A me pare che non sia possibile negare, che ci son malattie, di cui chi le porta non ha sentore. Quante volte non si scopre per mero accidente albumina o glucosio nelle orine di persone, che ci assicurano di sentirsi benissimo? Quante volte non ci coglie di esser consultati da un

malato per dolori *reumatici* nelle gambe o per gastralgie e vomiti periodici dipendenti da un'ulcera sifilitica avuta prima e da lungo tempo guarita? Alcuni di costoro han perfino dimenticato l'evento giovanile, perchè han poi vissuto 5, 10, anche 20 anni in perfetto benessere, anche se poco solleciti della propria igiene: come pensare, ch'essi non fossero malati mentre i nervi, il midollo, il cervello loro andavano irrimissibilmente, ma lentissimamente morendo? Se s'inculca troppo al medico pratico, che uno non è veramente malato di cuore se non quando presenta indizi d'insufficienza del miocardio e che tali indizi consistono nell'insorgere di un senso di costrizione e d'oppressione nel petto del malato, nel suo esaurimento, nell'affanno per movimenti, quali nelle condizioni di salute non valevano a suscitare siffatte sensazioni, si corre rischio di abituarlo a non esaminare accuratamente coloro, nei quali le valvole, gli orifizi, le arterie lese van preparando una rovina prossima, benchè nel momento il miocardio sia ancora potente. Io non penso che sia improbabile il rischio inverso di scambiare talora con un malato d'incipiente insufficienza del miocardio uno, ch'è invece anemico o che ha un latente processo di tubercolosi polmonare o un incipiente sarcoma intratoracico — condizioni, nelle quali è possibile, che l'infermo per movimenti non eccessivi avverta nel petto sensazioni moleste, provi stanchezza ed affanno... Io sarò esagerato, ma giunto così alla fine della vita non mi so rimproverare ancora di avere per 40 anni rappresentato ai miei uditori l'arte salutare molto più difficile di quel che non si pensi dagli studenti e da tutti i pratici, che, messa al sicuro la propria coscienza sotto l'usbergo d'una laurea acquistata, cadono nel più grave degli errori mentali, ch'è quello di non possedere la facoltà d'accorgersi degli errori di giudizio che di continuo van commettendo. Il medico pratico futuro ricorderà sempre con gratitudine riverente chi oggi ha diffuso l'ammaestramento, che per meglio conoscere le malattie bisogna affidare solo a chi può osservare a lungo i malati lo studio dei primissimi sintomi di esse e per ciò tenere in conto maggiore che oggi non sia le sensazioni del paziente. Ma non per questo egli dovrà mai dimenticare, che la malattia è un processo in continua modificazione e che non tutte le modificazioni si rivelano alla coscienza degl'infermi. Perciò l'esame clinico dovrà esser sempre il più comprensivo che sia possibile: dovrà tener conto non solo delle sensazioni morbose iniziali, ma anche della storia precedente all'inizio di esse: dovrà non solo raccogliere i fenomeni, che il paziente potrà narrare, ma anche quelli muti, che solo l'indagine clinica varrà a svelare. E poichè per molte indagini i sensi del pratico, benchè educatissimi, non potrebbero bastare, egli dev'esser discreto e non aspirare a una perizia intera, che conduce ad osservar male anzi che a veder bene: egli deve perciò conoscere quando la cooperazione d'uno specialista gli sia indispensabile. E si guardi bene dagli allettamenti dell'eccessive *semplificazioni*, poichè queste agevolano sempre il suo lavoro mentale, ma non sempre lo migliorano, anzi lo peggiorano ogni qual volta la *semplificazione* non è che un'inferenza tratta dall'analisi di molti, ma non di tutt'i fatti attinenti al malato. Per quanto possa esser grande l'autorità di chi promulga nuove regole generali, il medico futuro dovrà abituarsi a non accettarle se non dopo averle sottoposte alla critica più severa. Non basta ch'egli abbia sensi educati e che, dove questi non valgono, anche qualche espediente fisico, chimico o meccanico venga ad accrescere la somma delle sue conoscenze. Bisogna ch'egli abbia educata anche la

mente alla critica, poichè la storia della medicina offre esempi innumerevoli di errori più grossolani, i quali furono accolti con fervore e con grave danno, perchè ai medici mancò la facoltà di riconoscerne subito la fallacia. Che se taluno pensasse, che questo medico consapevole, quale io me lo vo figurando, non diventerà mai reale, io direi che costui sbaglia, poichè, se volesse considerar bene alcuni de'suoi colleghi, egli troverebbe già parecchi che hanno oggi stesso raggiunto il grado di coltura, di perizia, di critica, a cui vorrei che il futuro medico pratico salisse. Certo il còmpito è soverchio per molti, ma non si possono adattare le cose della natura all'intelligenza di chi aspira a comprenderle: bisogna possedere l'intelligenza, che sia adattata alle cose. Chi non la possiede rinunzi a far il medico pratico, perchè, facendolo malamente, egli renderebbe perniciosa una professione, che nacque solo per operare il bene degl'infelici.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

Sulla riproduzione dei macrogameti di *Plasmodium vivax* nel circolo sanguigno

per il prof. TOMMASO PONTANO, docente di Patologia, aiuto di Clinica

(con una tavola litografica),

Nel 1901 B. Grassi negli *Studi di uno zoologo sulla malaria* scriveva: « Io suppongo che la macrospora e fors'anco la microspora siano capaci di moltiplicarsi partenogeneticamente con quelle modalità di riproduzione che sono note coi nomi di divisione e di gemmazione, l'una tanto affine all'altra ». In favore dell'ipotesi l'A. portava *osservazioni dirette* (figure di semilune che preludiano alla riproduzione), *argomenti per analogia cogli sporozoi*, *argomenti per lontana analogia coi sarcodini*.

Nel giugno 1919 in una relazione al Comitato dell'Ufficio internazionale d'igiene (comunicata dal prof. Santoliquido) il prof. Grassi rinunzia alla sua ipotesi. Riporto le parole del relatore: « riguardo alla genesi delle recidive a lunga scadenza, l'A. tiene a dichiarare che, a malgrado di tutte le sue ricerche, non è riuscito a trovare un solo fatto di tale natura da avvalorare la sua opinione sull'intervento dei fenomeni di partenogenesi e che per conseguenza rinunzia a questa opinione, a malgrado dei suffragi di Schaudinn ».

L'ipotesi della partenogenesi dei gameti, con la quale si voleva colmare una lacuna, quella dell'origine delle recidive a lunga scadenza, dopo 18 anni di discussa e contrastata esistenza, viene oggi ripudiata dal suo primo sostenitore. L'A. non ha raggiunto, a malgrado di numerose ricerche la prova del supposto fenomeno riproduttivo, e la rinunzia avviene, non ostante vi siano stati notevoli contributi, portati sulla questione da altri osservatori e, prima e sopra tutti, da Schaudinn.

Il problema era allo stato di ipotesi nel 1901, ma non poteva essere risolto con un atto di fede o con rapporti di pura analogia; aveva acquistato l'ipotesi una certa consistenza con la dimostrazione di Schaudinn; non può essere rifiutata dopo 18 anni con una negazione o con un atto di scoraggiamento.

Alla risoluzione di una importante questione quale è la patogenesi delle recidive, sulla quale si impernia gran parte della lotta medica moderna contro la malaria, esuberante è stato il lavoro di ipotesi, scarso il contributo di paziente lavoro di indagine.

L'ipotesi di Grassi sulla partenogenesi dei gameti era stata preceduta da altre, che, in veste meno scientifica, riferivano l'origine delle recidive alle semilune. L'ipotesi

non ebbe per molto tempo che scarsi fondamenti morfologici dimostrativi. *Grassi* e *Feletti* descrissero forme di segmentazione con divisione nucleare, *Mannaberg* affermò di avere veduto la divisione totale (moltiplicazione per divisione) *Golgi* ammise che nelle semilune avvenisse un processo d'interno differenziamento, per cui si formavano giovani corpicciuoli, capaci di invadere di nuovo i corpuscoli rossi.

Le osservazioni non furono confermate almeno con la morfologia descritta dagli autori; nel 1909 *Neeb* ha creduto di potere interpretare come gameti di *praecox* sporulanti, delle forme parassitarie riscontrate nel sangue periferico di un malato di terzana maligna. Egli descrive delle forme occupanti quasi totalmente i corpuscoli rossi, non ingranditi, in schizogonia. La descrizione che l'A. fa dei parassiti (12-15 ammassi periferici con granuli cromatinici, e pigmento centrale) induce a ritenere che le forme vedute dall'A. siano da riferirsi piuttosto ad un processo di sporulazione di veri schizonti adulti di *plasmodium praecox*, eccezionalmente presenti nel circolo sanguigno.

È noto che la sporulazione degli schizonti di *praecox* avviene nel midollo osseo e nella milza e che solo eccezionalmente si può vedere nel circolo. Particolar condizioni possono però determinare l'immissione nel circolo periferico di schizonti sporulanti di *praecox*; in qualche caso la fase schizogonica tutta può svolgersi nel circolo. Ho potuto a lungo studiare un malarico splenectomizzato, nel quale, durante gli accessi di recidiva, il ciclo intero di riproduzione asessuale avveniva in circolo.

Nel 1911 *Mary Rowley-Lawson* ha portato un contributo alla conoscenza del ciclo sessuale del *plasmodium praecox* nel sangue circolante dell'uomo. In una serie ordinata di figure l'A. mostra lo sviluppo dei gameti di estivo-autunnale nel circolo sanguigno sia dei microgameti che dei macrogameti: e precisamente la produzione del flagello dal microgamete semilunare, lo stadio di prefecondazione dei gameti femminili, corpi rotondi nei quali si può distinguere una parte circolare acromatica, che protrude dal corpo del parassita e che rappresenterebbe il punto di ricezione del flagello. Il flagello si distaccerebbe dal corpo del gamete maschile, lasciando un resto protoplasmatico inerte, e penetrerebbe nel macrogamete, mettendosi a contatto prima con la porzione protoplasmatica e poi con la porzione nucleare dell'elemento femminile. Residua una parte del flagello in mezzo al pigmento del macrogamete dopo la fecondazione; ma da tale momento il gamete femminile subisce successive trasformazioni nella forma (diviene semilunare) e nella conformazione e nella disposizione della massa granulare cromatinica.

La forma semilunare rappresenterebbe la forma fecondata, dalla quale si passerebbe alla forma di sporulazione. Di questo ultimo stadio l'A. offre alcune figure non colorate (tav. 26 dalla 6 alla 15); si vedono delle semilune col pigmento raccolto al centro tra i due poli, e il protoplasma raccolto in blocchi sì da dare l'aspetto di un corpo moriforme con 9-12 corpicciuoli; dalle figure non appare la costituzione dei corpicciuoli risultanti dalla supposta sporulazione. Come prodotto di tale processo di sporulazione l'A. porta una sola figura (tav. 26-fig. 16) in cui è rappresentata una serie di anelli con castone (in numero di cinque a voler giudicare dai nuclei) legati fra di loro da filamenti protoplasmatici e che, secondo l'A., ricordano nell'aggruppamento la forma originaria della semilune. Nelle figure che l'A. riproduce sono anche due semilune di cui una presenta due nuclei ed un'altra uno strozzamento cen-

trale quasi preludiasse alla divisione diretta del gamete. Alla possibile divisione diretta però l'A. non annette grande importanza, per la rarità del reperto e per la mancanza di una chiara dimostrazione. Invece la moltiplicazione dei gameti per sporulazione, dopo fecondazione, è secondo l'A. un fatto che avviene nel sangue circolante dell'uomo col seguente meccanismo: il microgametocito (maschio) sviluppa un flagello (microgamete) che, dopo che il parassita ha assunto la forma semilunare, lascia il corpo del parassita e penetra nel corpo del macrogamete (femina) durante la fase nella quale essa ha una forma rotonda; la fecondazione così si compie. Il microgametocito dopo l'uscita del flagello mostra segni di degenerazione e probabilmente muore; il macrogamete assume invece la forma semilunare, raggiunge le fasi riproduttive, e subisce la sporulazione, di cui il prodotto appare essere le piccole forme anulari parassitarie. Così si rinnova l'infezione dei corpuscoli rossi ».

Noi non abbiamo mai veduto in circolo le forme descritte dall'A. in casi di malaria da *plasmodium praecox* in qualunque periodo è stato praticato l'esame. Il lavoro di Rowley-Lawson non ha avuto, per quel che è a nostra conoscenza, conferma ulteriore. La visione delle figure presentate dall'A. e la lettura del testo non sono del tutto convincenti: poco vicine alla realtà di corpi sporulanti sono le semilune che essa raffigura come tali, meno convincenti le figure di anelli aggruppati e liberi nel sangue, che essa interpreta come frutto della riproduzione; noi pensiamo che il problema non può considerarsi così risoluto, e che lavori più dimostrativi e di scrupoloso controllo sono necessari.

Per la riproduzione delle semilune in circolo adunque, finora la prova indiscutibile è mancata.

Non altrettanto si può dire a proposito della riproduzione dei gameti di *plasmodium vivax*.

In uno dei lavori più noti dello *Schaudinn*, che rimonta al 1903, sono descritte in maniera chiara e con figure molto dimostrative, delle trasformazioni dei macrogameti di *plasmodium vivax* che l'A. interpreta come fasi di riproduzione per partenogenesi. Le ricerche furono compiute a Rovigno, su una malata la signora Kossel, durante i primi accessi di una recidiva a lunga scadenza.

La malata ebbe un primo attacco febbrile di una recidiva il 29 aprile e l'esame del sangue rivelò la presenza di parassiti asessuati e di gameti di *plasmodium vivax*. Poi apiressia fino al 25 maggio giorno in cui la temperatura salì a 37,4: ne circolo si trovarono macrogameti numerosi (in numero di 10-20 per preparato) e singoli microgameti.

Il 26 la temperatura raggiunse un massimo di 38,4 ma al mattino all'esame del sangue l'A. ritrovò *particolari stadi dei macrogameti che sembravano stadi di divisione e mostravano l'aspetto di particolari cambiamenti del nucleo*. Alla sera furono trovati schizonti giovanissimi endoglobulari: il 27 maggio apiressia e schizonti di medio sviluppo in circolo, il 28 tipico accesso febbrile a 40,4 con reperto parassitario comune, il 29 formazione di numerosi gameti e l'atteso attacco febbrile mancò l'indomani e nei giorni seguenti.

Le trasformazioni dei gameti, riscontratisi nel periodo che precedette l'attacco tipico, sono così descritte dall'A.: in un primo stadio la cromatina nucleare si rad-

densa in una metà del nucleo che ha assunto la forma di un fagiuolo, e si raccoglie in frammenti e filamenti grossolani, fortemente colorabili, mentre l'altra metà, apparentemente più grande, contiene frammenti di cromatina, in minor numero, più piccoli e diffusamente colorabili.

In un secondo stadio il macrogamete lascia chiaramente riconoscere due nuclei differenti: uno di essi è ripieno di grossi blocchi di cromatina e ricorda il nucleo dello schizonte, fortemente colorabile e più piccolo dell'altro, il quale contiene solo poche e rade maglie di cromatina leggermente colorabili. Il nucleo ricco di cromatina si dispone in un piano equatoriale, in procinto di moltiplicarsi.

In uno stadio successivo il protoplasma, mentre presenta uno strozzamento, ed anche senza che esso si formi, si differenzia in due parti nettamente distinguibili: una ingrossata e pallidamente colorabile, con pigmento ammassato, l'altra più piccola, più colorabile e con tipici nuclei di schizonti nello stadio di divisione nucleare. I nuclei si moltiplicano, poi la schizogonia colpisce la parte del macrogamete invasa dalla scissione nucleare, mentre il resto si mostra pallido, con residui cromatinici diffusi; il protoplasma si rompe così da dar luogo alla uscita nel circolo degli schizonti di origine gametica.

In una serie ordinata di figure l'A. ricostruisce adunque un processo di divisione nucleare, e di successiva divisione del nucleo proligeno, e le interpreta come gli esponenti della partenogenesi dei gameti femminili: *macrogameti cioè con divisione del nucleo di cui una parte è destinata a morire, ed una a moltiplicarsi per schizogonia.*

A chi, seguendo il testo, esamini le figure corrispondenti, non sfuggirà la fedeltà di descrizione e la grande verosimiglianza dell'interpretazione. Il metodo di colorazione adoperato (Romanowski), la possibilità di rendere facilmente distinguibili protoplasma, nucleo, cromatina residua e blocchi cromatinici figli eliminano quei dubbi e sospetti che furono avanzati a proposito di descrizioni fondate sull'esame a fresco o con metodi di colorazione non differenzianti le varie parti del protozoo malarico.

Nel 1908 *Karrewi*, in un malato di terzana benigna, all'inizio di un accesso malarico trovò in circolo forme gametiche che presentavano le medesime caratteristiche descritte da Schaudinn.

Nello stesso anno *Blüml e Metz*, in un lavoro, che non pecca certo di eccessiva chiarezza, descrivono in cinque terzanari da *plasmodium vivax*, con numerosissimi schizonti nel circolo, forme parassitarie che riportano alla descrizione di Schaudinn e che interpretano come gameti in divisione: l'invasione parassitaria del sangue periferico era tanto numerosa da dare 140-180, fin più di 300 schizonti in sporulazione per preparato, da dare 20 eritrociti o molti corpuscoli rossi con doppia infezione. Il lavoro non è confortato da illustrazioni.

In un problema di tanta importanza non sono riportati altri contributi positivi nella recente letteratura sulla malaria. In verità i dati pubblicati a dimostrazione della riproduzione dei gameti sono scarsi per numero e, ad eccezione di quello di Schaudinn, di dubbia interpretazione e poco probativi.

Cultori di malariologia eminenti sono rimasti nel dubbio, altri nell'incredulità. V'ha chi non ha mai veduto le fasi di riproduzione dei gameti e nega il fatto; v'ha

chi, cedendo dinanzi all'autorità di Schaudinn, non nega la possibilità della riproduzione dei gameti nel sangue umano, ma è lontano, per l'eccezionalità del reperto, dal dare al fatto un qualsiasi valore causale nel determinismo delle recidive.

Sulla fede dei documenti finora pubblicati altri autori moderni invece più non discutono ed accettano la partenogenesi dei macrogameti come un fatto sicuro ed ordinario della biologia del parassita malarico: su di esso poggiano l'intero edificio della patogenesi delle recidive a lunga scadenza.

*
*
*

Da tempo ho eseguito indagini non solo sul sangue dei malarici in atto, che costituiscono l'elemento ordinario di studio, ma sui malarici durante le tregue di apiressia e nell'imminenza delle recidive. In questa ultima categoria di malati è difficile sorprendere il momento opportuno, specialmente se si tratti di recidive a lunga scadenza; le osservazioni sono laboriose e non raramente interrotte da ragioni indipendenti dalla propria volontà.

Sorprendere nel circolo le fasi di riproduzione dei gameti, è frutto di opera faticosa e paziente: probabilmente *la riproduzione dei gameti nel circolo* è evenienza accidentale, come sorprendere la sporulazione degli schizonti di plasmodium praecox.

Fra i preparati numerosissimi studiati ho di proposito scartati quelli che, specialmente nella riproduzione litografica, avrebbero potuto suscitare incertezze d'interpretazione e ne ho scelti solo due appartenenti ad un malarico affetto da terzana benigna, che mi sembravano i più dimostrativi; nella riproduzione ho cercato la più scrupolosa esattezza.

Riassumo brevemente la storia clinica del malato, al quale i preparati di sangue si riferiscono.

Il malato (Graziosi Agostino di anni 56) è leutico; dieci anni fa ebbe emiparesi, sei anni fa e l'anno scorso polmonite. Contrasse malaria cinque anni fa (1915) constatata e curata al quinto padiglione al Policlinico. Poi ha abitato alle Capannelle dove ha praticato profilassi chininica; ogni tanto andava soggetto a febbri che egli attribuiva a strapazzo. Non ebbe più a soffrire classici accessi ripetuti di malaria che lo costringessero ad entrare nell'ospedale.

E' ricoverato nel 9° padiglione, diretto dal prof. G. Bastianelli, il 16 gennaio 1919, perchè ha affanno da sforzo, edema degli arti inferiori, tosse con espettorato muco purulento.

È un uomo di nutrizione scaduta, presenta i segni di enfisema, bronchite diffusa. È iposistolico, con edemi, l'albuminuria raggiunge il $\frac{1}{2}$ per mille, cilindruria. Il fegato è di volume normale, un po' abbassato, duro indolente, la milza ingrandita scende sotto l'arco costale per un dito trasverso, dura indolente. Addome meteorico senza liquido. La reazione di Wassermann è positiva completa.

L'ammalato è apirettico e tale si mantiene fino all'agosto 1919, mentre le condizioni generali e degli organi malati migliorano gradualmente, tanto che il paziente ha chiesto ed è in procinto di uscire dall'ospedale.

Il giorno 9 agosto, in pieno benessere, è colpito alle ore 10 da brivido di freddo,

seguito da senso di calore; la temperatura si eleva a 39,7 e l'accesso febbrile dura 8 ore. Il 10 è apirettico, l'11 alle ore 8 nuovo brivido e nuovo accesso febbrile a 40,2. Si somministra chinino e l'accesso più non si ripete.

L'esame del sangue, prelevato nelle prime ore del brivido, il giorno 9 agosto, dava: presenza di scarsi parassiti di *plasmodium vivax* in vari stadi, qualcuno sporulato, presenza di gameti adulti, e *forme particolari parassitarie sulle quali è necessario fermarsi con minuti dettagli, e che riporto nelle due fasi più comuni nella tavola a colori.*

Tali forme parassitarie presentano i seguenti caratteri fondamentali comuni:

Corpi di forma rotonda od ovoidale,
Della grandezza da 10 a 12 micron,
Extraglobulari.

Colorati col Giemsa presentano:

una parte protoplasmatica colorata in bleu,
una parte nucleare colorata in rosa o in rosso intenso.

Si notano inoltre granuli di pigmento.

Il *protoplasma*, uniforme per costituzione, per l'intensità di colorazione si può distinguere in due parti che si continuano senza netta limitazione. Di esso una parte assume più intensamente il colorito bleu, l'altra meno intensamente. Quest'ultima contiene i granuli di pigmento raccolti in mucchietti, disposti specialmente verso la periferia.

Nel centro presso che del protoplasma si nota *una zona* acromatica più o meno regolarmente *semilunare*, la quale contiene una sostanza colorabile in rosa pallido di granuli e piccoli filamenti di cromatina nucleare. Tale sostanza nucleare assume l'aspetto di un reticolo irregolare e tenue, fatto di piccoli ammassi, riuniti da sottili fili cromatinici; riproduce la forma e l'estensione dello spazio semilunare descritto.

Nella *massa protoplasmatica più intensamente colorata* in bleu sono sparsi da 15 a 20 *blocchi di cromatina intensamente colorata in rosso*, nettamente distinti uno dall'altro. Tali blocchi di sostanza nucleare occupano il centro e la periferia oppure si dispongono verso la periferia, sempre rimanendo nella parte protoplasmatica più intensamente colorata.

Tali i caratteri comuni.

Esistono però *differenze* tra i vari corpi parassitari osservati: di essi io riporto nelle figure due dei più caratteristici.

In alcuni di essi (*fig. 1*) i blocchi nucleari sono come innicchiati nel protoplasma-circondati o non da un piccolo alone chiaro (non colorabile); i granuli di pigmento (pur essendo la maggior parte di esso disposto a mucchietti nel polo opposto) ancora sono sparsi tra i blocchetti nucleari. Il protoplasma sebbene nettamente presenti le differenze di intensità di colorazione notate, non è diviso.

In altri (*fig. 2*) il pigmento è tutto raccolto alla periferia della parte protoplasmatica meno colorata, nemmeno un granulo si trova più sparso tra i blocchi nucleari. Il protoplasma più nettamente differenziato per l'intensità con cui le due parti assumono il colore bleu, si divide in corrispondenza di ciascun blocco nucleare. Esso si divide in tante piccole parti, quanti sono i blocchi nucleari e li circonda più o meno

completamente, si da risultarne dei *nuovi corpicciuoli indipendenti in cui si distinguono una parte centrale (colorata in rosso intenso), nucleo, ed una parte periferica (colorata in bleu), protoplasma*. Quando la divisione del protoplasma appare completa e i blocchi nucleari ne sono rivestiti, tutto il gruppo dei nuovi corpicciuoli si avvicina alla periferia, mentre il residuo cromatinico debolmente colorato in rosa, resta raccolto nello spazio semilunare, ed immutati appaiono pure la porzione di protoplasma debolmente colorata, i mucchietti di granuli pigmentari.

* * *

Il primo problema è l'*identificazione* dei corpi parassitari descritti. Alcuni autori distinguono ancora i gameti dagli schizonti per la caratteristica attribuita ai gameti di *raggiungere grandi dimensioni senza presentare segni di riproduzione*. (Grassi.) Chi volesse rimanere ancora fedele a tale definizione escluderebbe a priori che nel nostro caso si possa trattare di gameti. Ma i criteri che distinguono gameti da schizonti sono più numerosi e più determinati. Due caratteristiche fondamentali, l'*essere extraglobulari*, e la *grandezza che supera quella di un corpuscolo rosso*, distinguono le forme da noi descritte dal tipo dello schizonte del vivax. La forma rotonda od ovoidale, la colorazione del protoplasma uniforme è quella dei gameti. Dagli schizonti in sporulazione si distinguono per altre note importanti: questi si mantengono intraglobulari fino alla fine dell'evoluzione e, nei preparati colorati, l'orletto corpuscolare è sempre nettamente distinguibile; in essi il pigmento, nelle fasi ultime della sporulazione, tende o si dispone al centro in un mucchietto ben raccolto, intorno al quale si dispongono i merozoiti; nelle forme da noi illustrate il pigmento tende o si dispone alla periferia, in una parte speciale del protoplasma.

Il protoplasma, nella divisione degli schizonti, sul principio non partecipa con appariscente metamorfosi alla divisione nucleare, poi, quando i blocchi cromatinici del nucleo suddiviso si dispongono a morula, o a girasole, il protoplasma si divide e si raccoglie intorno ai nuclei figli che esso circonda e riveste. Nelle nostre figure invece è evidente la partecipazione del protoplasma alla prima fase della divisione nucleare: la metà del gamete che è sede della divisione nucleare, e che rivestirà i nuclei figli, si colora più intensamente nell'altra metà, nella quale restano la cromatina, che non prende parte alla divisione e che si colora in rosa pallido, ed il pigmento in granuli.

Ma quello che nelle nostre figure completa il quadro, e che ai nostri occhi ha reso facilmente identificabili le forme parassitarie per gameti, è lo spazio semilunare a contenuto cromatinico residuale, che rappresenta chiaramente il residuo del grosso nucleo gametico. Tale particolarità manca costantemente nello schizonte.

Nessun dubbio adunque che *nelle forme da noi descritte si tratta di gameti di plasmodium vivax*.

I segni della divisione nucleare sono per sè evidenti; la formazione di blocchi cromatinici, che si rivestono in una fase successiva di protoplasma, è un carattere noto e comune a tutte le divisioni nucleari dei protozoi e dei parassiti asessuati della malaria.

La porzione protoplasmatica, che ha assunto meno intenso il colore, contiene il residuo nucleare leggermente colorato in rosa e i granuli di pigmento, elementi cioè non vitali e destinati con ogni verosimiglianza insieme col protoplasma a morire.

La nostra osservazione ci porta ad una conclusione diretta: si tratta di gameti di *plasmodium vivax* in diverse fasi di riproduzione.

Al lavoro di Schaudinn e specialmente alle descrizioni degli autori posteriori è stato obiettato che potesse trattarsi di una doppia infezione di un globulo rosso da parte di uno schizonte e d'un gamete: noi possiamo facilmente escludere tale sospetto. I parassiti da noi descritti, non sono intraglobulari ma liberi, essi costituiscono un corpo unico con un residuo nucleare ed una parte differenziata del nucleo sporulante; tutto il processo di riproduzione si compie con note differenti, se pur con leggi fondamentali identiche, da quello dello schizonte.

Le fasi da noi vedute sono fasi avanzate della riproduzione, non siamo riusciti a sorprendere i primi stadi del processo evolutivo. La constatazione non perde per questo di valore pratico, se si pensi che da eminenti autori ancora si ritiene che i gameti si devono considerare biologicamente come corpi sterili nel circolo sanguigno. I gameti invece possono proliferare: le nostre figure ne sono una lucida dimostrazione.

Sul meccanismo di proliferazione nulla possiamo indurre dal documento delle nostre osservazioni: se dobbiamo credere alla felice interpretazione di Schaudinn, confrontando le nostre figure con quelle dell'A. dovremmo concludere per gli ultimi stadi di un *processo di partenogenesi* dei macrogameti di *vivax*, ma andremmo più in là di quello che l'osservazione diretta e limitata consentono.

L'opinione di Schaudinn non trova concordi tutti nell'interpretazione del meccanismo di riproduzione: v'ha chi pensa che la fecondazione dei macrogameti per mezzo dei corpi flagellati possa regolarmente avvenire nel circolo sanguigno umano, così come avviene nello stomaco della zanzara (*Rowley-Lawson, Biedl*) sebbene ancora manchi una dimostrazione chiara dell'ipotesi. Ulteriori rigorosi studi potranno dire quanto di vero sia nell'opinione di Schaudinn o in quella più moderna.

La nostra osservazione si riferisce ad un malato di *terzana benigna* all'inizio di una *recidiva a lunga scadenza*, così come in quella di Schaudinn. Quale significato può avere la constatazione? in un ulteriore lavoro « sulla patogenesi delle recidive » discuterò l'importanza della riproduzione dei gameti nella patogenesi delle recidive, per ora è necessario ribadire l'osservazione: *i gameti del parassita malarico proliferano nell'ospite uomo*. Saranno scosse così le convinzioni di coloro che negano perchè non hanno mai visto; anche una sola osservazione positiva e sicuramente dimostrativa, vale più di mille osservazioni negative.

Se la ricerca è difficile e l'osservazione è rara (tale obiezione portano in campo coloro che non vogliono attribuire un valore pratico alla scoperta di Schaudinn), bisogna considerare che non sempre le osservazioni di sangue di malarici è fatta con scopo determinato e con metodo, e che le comuni ed ordinarie ricerche a scopo diagnostico ed anche a scopo di studio sono eseguite durante gli accessi febbrili o per troppo breve tempo durante le tregue. Bisogna tener conto che, come per la

formazione, così forse per la riproduzione dei gameti, il letto vasale non è l'ambiente più opportuno, e che la ricerca sarà quindi più feconda, se indirizzata con metodo in organi particolari come il midollo, la milza principalmente, nel periodo che precede le recidive.

BIBLIOGRAFIA

ASCOLI V. *La Malaria*. 1915.

BIEDL. « Wien. klin. Woch. ». 1917, n. 16, pag. 497 *Schiffs- u. Trop.-Hyg.* ».

BLUML U. METZ. « Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. », 1908, vol. 12, pag. 249.

GRASSI B. *Studi di un zoologo sulla Malaria*. 1901, pag. 163.

KARREWIJ cit. da BIGNAMI. « Rivista ospedaliera », 1911, vol. 1^o, n. 8.

MARCHIAFAVA E., BIGNAMI A. *La Infezione Malarica*. 1902.

NEEB H. M. « Bull. de l'Inst. Pasteur », 1910, n. 7.

ROWLEY-LAWSON M. « The Jour. of. Exper. Med. », 1911, pag. 263.

SCHAUDINN J « Arbeit. aus den Kaiserl. Gesundheitsamt », 1903, pag. 230.

Diritti di proprietà riservati. — L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.

Fig. 1.

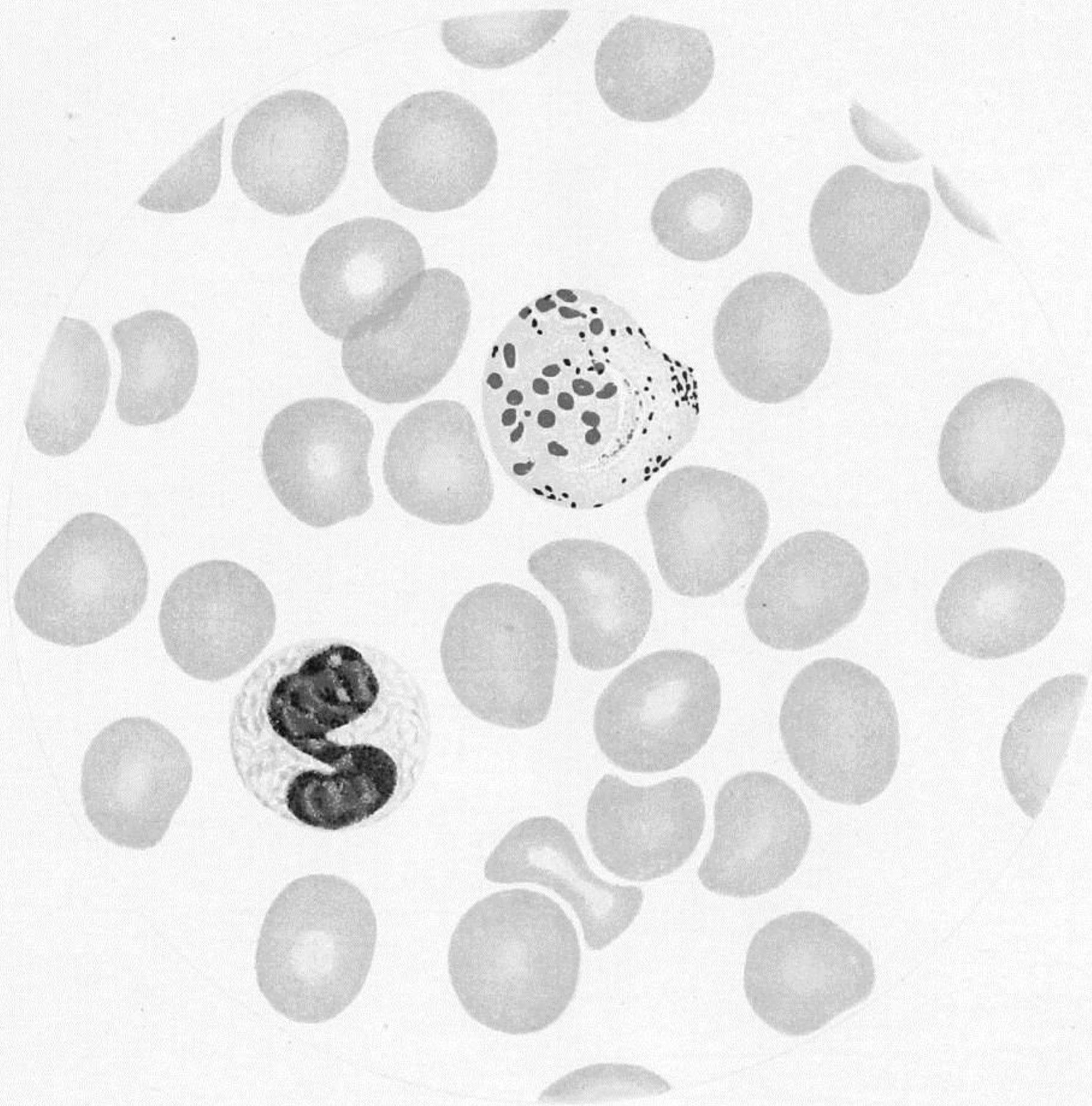
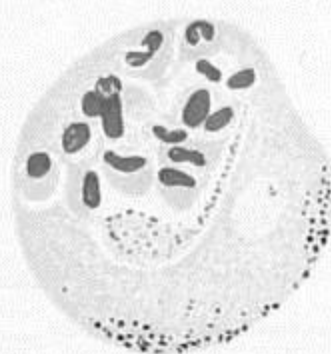


Fig. 2.



IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

SOMMARIO:

I. F. Micheli. — *Sull'influenza (eziologia e patogenesi)*. — II. A. Bolaffi. — *Infezioni meningococciche a manifestazioni non abituali*. — III. G. Marcialis. — *Contributo allo studio della eliminazione dei cloruri nelle malattie febbrili*.

I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DI FIRENZE

Sull' influenza ⁽¹⁾ (eziologia e patogenesi)

per il prof. FERDINANDO MICHELI, direttore.

SOMMARIO. — Incertezze eziologiche nei loro riflessi sulla patologia dell'influenza. — Rapporti fra l'influenza pandemica e le piccole epidemie regionali o locali d'apparenza grippale. — Concetto batteriologico del bacillo di Pfeiffer; bacilli influenzali e pseudo-influenzali; varietà del bacillo di Pfeiffer. — Dati di fatto e argomentazioni contro l'importanza eziologica primitiva del bacillo di Pfeiffer. — Significato patogeno del bacillo di Pfeiffer. — Altri microrganismi presunti o sospettati come agenti eziologici dell'influenza. — Lo stato attuale della questione della filtrabilità del virus influenzale. — Importanza delle infezioni secondarie o associate. — Molteplicità e variabilità delle specie batteriche che intervengono come elementi d'infezione secondaria: bacilli di Pfeiffer, pneumococchi e loro varietà, streptococchi e loro varietà, stafilococchi, ecc. — Molteplicità e variabilità della flora batterica nei rapporti colla vaccino profilassi e colla sieroterapia delle infezioni secondarie.

Mentre il ciclo della influenza del 1889-90 pareva chiudersi colla scoperta del suo agente specifico, annunciata, com'è noto, tra il più largo e fiducioso consenso, da R. Pfeiffer (2) sui primi del 1892, oggi, ad un anno e mezzo dallo scoppio della recente pandemia, il problema eziologico di questa insidiosa infezione che, malgrado le apparenze non di rado ingannatrici, uccide come la guerra e più che la guerra, è di nuovo in discussione.

(1) Relazione al XXV Congresso di Medicina Interna, Trieste, 6-9 ottobre, 1919.

(2) « Deutsche med. Woch. », 1892, « Zeitsch. für Hyg. », Bd. 13, 1893. Cfr. anche il capitolo « Influenza » scritto da R. Pfeiffer nel Lehrbuch der Mikrobiologie, Bd. 2, p. 741, 1919.

Le moderne innumerevoli indagini compiute da tante parti con così grande fervore e con tanto maggiore abbondanza di mezzi, di laboratori, di nozioni tecniche ed eziologiche hanno scosso, è vero, la fede nella dottrina di Pfeiffer, ma non son riuscite a sostituirvi un equivalente che sia generalmente o diffusamente accettato.

E son tornati i contrasti, i dubbi, le incertezze, che si riflettono non soltanto sui problemi della profilassi e della cura, ma su tutta la patologia dell'affezione.

La stessa definizione e delimitazione dell'influenza sono rese difficili da questo difetto di sicure nozioni eziologiche. Ed anche oggi difatti, anzi oggi in special modo, il concetto dell'influenza è in prima linea un concetto epidemiologico. È cioè essenzialmente sulla guida dei dati epidemiologici che si possono ricondurre alla stessa unità fondamentale le svariate sindromi cliniche ed anatomopatologiche, con tanta accuratezza descritte nella sua relazione dal collega prof. Satta, che l'influenza può presentare.

E quando il criterio epidemiologico non soccorre, che cosa dobbiamo intendere per influenza?

In difetto di sicuri riferimenti eziologici, la questione, ad esempio, dei rapporti che legano l'influenza pandemica a quelle assai più circoscritte epidemie, regionali o locali, di forme morbose a tipo influenzale, che in periodi interpandemici sogliono manifestarsi quà e là specie in autunno o in primavera, diventa piuttosto ardua.

Un tempo (ed anche oggi per coloro che tengon fermo al dogma Pfeifferiano), quando il significato causale del bacillo di Pfeiffer era generalmente ammesso, la differenziazione dell'influenza da altre forme grippali doveva risaltare soprattutto dal riscontro o meno del caratteristico bacillo emofilo nei prodotti morbosì degli ammalati.

Era l'applicazione della vecchia formula di Wassermann: « Wo Influenza-Bacillen da Influenza ».

Ed il concetto che l'influenza rappresentasse un'entità clinica ad eziologia molteplice — da un lato il bacillo di Pfeiffer, capace di sostenere la forma epidemica ed anche forme endemiche circoscritte, dall'altro varie specie di cocchi appartenenti al gruppo pneumonico, streptococcico, catarrale ecc., responsabili delle forme regionali o locali — andò generalizzandosi ed in questa distinzione parve quietarsi il dibattito, non mai interamente sopito, sulla specificità ed il significato patogeno del bacillo di Pfeiffer.

Ma nell'incertezza che domina ora sulla natura del virus influenzale, ecco che la questione di cui non può sfuggire l'importanza è di nuovo sul tappeto.

Ne hanno scritto, acutamente, da noi Pacchioni (3) e Minerbi (4) e pochi mesi fa fu oggetto di una vivace discussione alla Riunione per lo studio dell'influenza a Milano, la cui conclusione ufficiale suona così: « il quesito non sembra risolvibile se non dopo chiarito il problema eziologico delle due forme endemica e pandemica » (5).

Conclusione prudentemente sospensiva, ma in fondo giusta, qualunque possa essere al riguardo l'impressione personale, desunta in via provvisoria da altri criteri, certo non così decisivi come quello eziologico.

(3) « Pathologica », n. 245, 1919.

(4) « Rivista Crit. di Clin. Med. », n. 8, 1919.

(5) Cfr. Atti della riunione per lo studio dell'influenza, Milano. Tipogr. Stucchi e Cerretti, 27-28 aprile, 1919.

Per conto mio, sia detto incidentalmente, io sto con coloro che, pur partendo da punti di vista diversi, ritengono come fundamentalmente distinte l'influenza pandemica e la maggior parte delle epidemie locali o regionali d'apparenza grippale.

E non solo per ragioni epidemiologiche, non solo cioè per la così diversa contagiosità, non solo perchè attraverso ai secoli l'influenza ha mantenuto costante il suo caratteristico comportamento di diffondersi da oriente ad occidente e di dar luogo, con una periodicità che ha del misterioso, ad estese epidemie separate l'una dell'altra da silenzi decennali non interrotti che sul declinare da più piccole riprese, che non sono che gli ultimi guizzi, le ultime scintille del gran fuoco che sta spegnendosi, perchè a rigore non può escludersi, in determinate circostanze, la possibilità di circoscritte epidemie di vera influenza, ma anche per ragioni cliniche.

Perchè, per quanto grande possa essere il suo polimorfismo, per quanto il giuoco delle infezioni secondarie possa alterarne e intorbidarne più o meno profondamente il quadro, l'influenza ha pur sempre i suoi tratti caratteristici, le sue linee fondamentali, quali si osservarono in tutta la loro purezza nelle forme semplici benigne e fugaci della prima ondata epidemica e quali è possibile il più delle volte riconoscere nel periodo iniziale dell'affezione anche nelle forme più polimorfe e complesse.

L'inizio generalmente brusco, la caratteristica *facies*, di cui sono elementi principali la soffiuzione quasi eritematosa del viso e l'iniezione delle congiuntive, la notevole sproporzione, all'inizio della malattia, tra l'entità dei fenomeni generali — quali la febbre, il senso di prostrazione, la cefalea, i dolori muscolari ed articolari — e la relativa tenuità delle manifestazioni a carico delle mucose della gola e delle prime vie respiratorie, essenzialmente congestizie più che infiammatorie, la bradicardia, la leucopenia con neutropenia e linfocitosi relativa, l'astenia della convalescenza, ecco una serie di dati sufficienti nel loro insieme a differenziare, con molta verosimiglianza, le epidemie d'influenza da quelle di tracheo-bronchiti, di catarri febbrili, di angine febbrili, che con una diagnosi di comodità sono spesso definite come influenzali.

Ma l'ultima parola spetta pur sempre, come dicevo, alle conquiste eziologiche.

* *

La recente Riunione di Milano, in cui si son dibattute, in tema d'eziologia, le più opposte concezioni, trova il suo esatto riscontro in altre riunioni, in altri convegni tenuti allo stesso scopo in ogni parte del mondo scientifico, nei quali s'è rivelato in tutta la sua ampiezza lo stesso dissidio di dottrine e di tendenze.

È in realtà nel vasto complesso di ricerche cui la recente pandemia ha dato luogo, è tale contrasto di opinioni, così grande divergenza d'osservazioni e di risultati che un'opera di sintesi appare a prima vista impossibile.

È dunque inutile la somma delle indagini compiute da tante parti?

E dobbiamo associarci anche noi a chi ha proclamato il fallimento della batteriologia?

Io non credo.

Certo, un lavoro di ricerche meno tumultuoso, meno faragginoso, più coordinato ed informato a maggior unità di metodi e d'indirizzo avrebbe potuto dare maggior copia di frutti, ma anche così com'è, esso non è tuttavia inutile.

Anche nel caos delle antagonistiche affermazioni e delle apparenti contraddizioni, vari importanti elementi di fatto sembrano sicuramente stabiliti e, quand'essi siano coordinati e valutati alla stregua delle osservazioni epidemiologiche, cliniche ed anatomo-patologiche, dalle quali non può prescindere l'indagine causale, è possibile, mi sembra, discernere quello che tra i fattori eziologici è variabile e quindi accessorio o accidentale e quello che è fondamentale, apprezzare con una certa approssimazione l'importanza, il significato e l'ordine di successione dei vari germi descritti ed assurgere infine ad una concezione eziologica, qual'è quella esposta in queste pagine, che se non è priva d'incertezze e di lacune, se non ha la pretesa di chiudere ogni discussione, corrisponde non di meno ad un'assai diffusa, oggi forse la più diffusa corrente d'idee, e s'è maturata attraverso una non piccola serie d'indagini personali e soprattutto attraverso un lungo spassionato obbiettivo lavoro di analisi e di coordinazione delle più importanti contribuzioni della letteratura mondiale.

* * *

Nella sua lucida relazione il collega Satta ha dimostrato come lo studio epidemiologico, l'osservazione clinica e anatomo-patologica, segnando la via alle ricerche eziologiche, pongano nettamente il problema — che è del resto in piedi da oltre 25 anni — di un virus primitivo, iniziale e di uno o più virus secondariamente associati.

Converrà adunque stabilire, in prima linea, l'importanza eziologica ed il significato del bacillo di Pfeiffer. Perchè, tra gli agenti microbici, vecchi o nuovi, tirati in campo nel corso di quest'ultima pandemia, è il bacillo di Pfeiffer che è pur sempre, e non soltanto per la sua posizione storica, al centro della discussione.

Considerato, com'è noto, da R. Pfeiffer come l'agente specifico dell'influenza in ragione della costanza e dell'abbondanza con cui s'è trovato nelle seccezioni bronchiali e nei focolai broncopneumonici degli ammalati in alcuni nuclei epidemici del 1891, residui della pandemia dell'89-90, il bacillo in questione, malgrado i dubbi e le contestazioni levatesi ogni tanto da varie parti (e in Italia in special modo da G. Banti (6) e dalla sua Scuola), aveva conservato il significato ed il nome di *bacillus influentiae* fino al sopraggiungere della recente pandemia. La quale doveva essere la pietra di paragone della esattezza di questa dottrina eziologica, perchè la sola, dopo quella dell'89-90, cui sia riconosciuto pressochè universalmente il carattere di vera epidemia influenzale.

Ebbene, che cosa ci ha insegnato la recente pandemia ?

Come ha resistito, il bacillo di Pfeiffer, alla prova del fuoco ?

L'accordo pur troppo non è stato raggiunto, cosicchè anche oggi fra quelli che tengon fermo al classico concetto eziologico — e vi sono nomi autorevolissimi e batteriologi insigni, tra i quali basterà ricordare in Italia B. Gosio — e quelli che negano al bacillo di Pfeiffer non solo ogni attributo di specificità, ma, addirittura, ogni significato patogeno, considerandolo come un volgare saprofita, è tutta una gamma di opinioni intermedie.

Col collega Satta ho già avuto occasione, in alcune pubblicazioni (7) prima ed in seguito alla Riunione di Milano, di esporre il nostro pensiero al riguardo.

(6) *Trattato di Anat. patol.*, vol. 1.

(7) « Archivio per le Scienze Mediche », vol. 42, 1918. — « Policlinico », S. P., n. 42, 1918; id., n. 8-9, 1919.

Ricordo che, dopo un periodo di doveroso riserbo noi abbiamo preso posizione contro la dottrina Pfeifferiana ed in questa posizione oggi più che mai crediamo di poter rimanere.

Ne dirò le vecchie e le nuove ragioni, non prima peraltro d'aver precisato, per quanto è possibile, il concetto batteriologico del cosiddetto *bacillus influenzae* e lo stato attuale della questione — già dibattutasi a varie riprese, a incominciare dallo stesso Pfeiffer, e di recente risolledata da B. Gosio — della differenziazione dei bacilli influenzali dai pseudoinfluenzali.

*
*
*

Il prof. Gosio (8) in una serie d'interessanti metodiche ricerche eseguite in collaborazione con Missiroli, ha ribadito e precisato che i veri Pfeiffer, quando siano inoculati in cultura pura nei comuni animali di laboratorio vi svolgono un'azione essenzialmente endotossica, senza potere aggressivo, mentre gli pseudo-Pfeiffer — che dai primi si differenzierebbero anche per il diverso potere fermentativo di fronte ai carboidrati e all'arbutina e talora, com'è noto, per le minori esigenze culturali, potendo svilupparsi anche in terreni privi di sangue, — agiscono aggressivamente e possono ritrovarsi vivi anche a distanza dal punto d'innesto ed anche nel sangue del cuore.

Ed è giusto.

L'insieme di questi caratteri ed in special modo il potere infettante e la possibilità, per alcuni di essi, di crescere nei comuni terreni culturali giustificano la netta separazione di questi germi in un gruppo a sè, da tempo del resto separatosi dal gruppo dei cosiddetti bacilli influenzali, con proprietà e significato distinti. Quanto a questi, anche oggi valgono fondamentalmente per la loro identificazione i ben noti classici criteri d'ordine morfologico, tintoriale, culturale (emoglobinfilia obbligata) e biologico (assenza di potere aggressivo nei comuni animali di laboratorio) già fissati dal Pfeiffer nel 1892-93.

E questi criteri, quando le ricerche di Gosio sul diverso potere fermentativo dei vari Pfeiffer in confronto degli pseudo-Pfeiffer fossero largamente confermate e fosse stabilito che queste proprietà d'ordine bio-chimico sono costanti e non soggette a mutazioni, potrebbero esser integrati da quello di un'azione fermentativa debole e limitata, tra gli idrati di carbonio, al glucosio e al levulosio e di un'azione nulla sull'arbutina.

Ne acquisterebbe senza dubbio maggior precisione l'identificazione dei bacilli di Pfeiffer, in pratica ridotta abitualmente, anche nel corso della recente pandemia, al rilievo dei soli caratteri morfologici, tintoriali e culturali, certo più atti a definire un gruppo batterico anzichè una specie batterica.

È da avvertire peraltro che anche nell'ambito dei criteri più ortodossi, fissati da Pfeiffer e completati da Gosio, l'uniformità del gruppo dei veri Pfeiffer è lungi dall'essere stabilita e che anzi la notevole differenza nel potere endotossico dei vari stipiti da un lato, alcuni dei quali quasi atossici, e dall'altro il diverso comportamento sierologico accennano chiaramente all'esistenza di varietà o tipi più o nettamente differenziati.

(8) Atti della Riunione di Milano, 1919.

Ricordo a questo proposito un recente lavoro di W. H. Park (9), che, studiando metodicamente sotto l'aspetto sierologico molti ceppi di bacilli di Pfeiffer provenienti da oltre 100 casi d'influenza, è riuscito ad individuare parecchie varietà di bacilli influenzali, essenzialmente caratterizzate dal diverso modo di rispondere coll'agglutinazione e coll'assorbimento delle agglutinine ad una serie di sieri immuni.

La cosa è importante, e non soltanto dal punto di vista biologico, perchè potrebbe dar ragione della variabilità di risultati raccolti dagli autori nelle ricerche sul potere agglutinante del siero dei convalescenti d'influenza e della diversissima attitudine ad agglutinarsi dei vari ceppi di bacillo Pfeiffer, constatata da varie parti e anche da noi, e potrebbe dimostrare come in pratica alla prova della siero-agglutinazione — che è tanta parte nell'identificazione di altri germi e a cui sembra assegnare molto peso nella delimitazione di quelli in discorso il Caldarola (10) — non possa accordarsi un grande valore (a parte il fenomeno assai frequente della pseudo-agglutinazione) se non eseguita in presenza di vari tipi d'immunsieri.

Ed è importante anche per ciò che — la deduzione non è mia ma dello stesso autore americano — questa molteplicità, in una stessa epidemia, di tipi batterici sierologicamente diversi potrebbe significare che i bacilli di Pfeiffer non sono che dei microrganismi più o meno diffusamente preesistenti nell'organismo allo scoppio della pandemia, che essi non sono, in altre parole, che degli invasori secondari.

* * *

Ma ben altre considerazioni e ben altri elementi di fatto si possono opporre al concetto che il bacillo di Pfeiffer rappresenti il virus primitivo dell'influenza.

Li ricorderò e discuterò brevemente ad uno ad uno.

I. — *L'estrema contagiosità e diffusibilità dell'influenza, contro le quali s'infrangono, come s'è visto, le più vigili difese profilattiche, superano di gran lunga la contagiosità e diffusibilità delle infezioni batteriche conosciute, la peste polmonare compresa, da cui non è impossibile oggi difenderci, e contrastano soprattutto coll'esistenza, tante volte constatata in periodi interpandemici, di focolai regionali e locali di sindromi grippali riferibili al bacillo di Pfeiffer o in cui, per lo meno, questo bacillo era dimostrabile in un elevato numero di casi.*

È nota la frequenza con la quale tra il 1892 e il 1898 il bacillo di Pfeiffer fu riscontrato da tante parti in rapporto con focolai circoscritti di catarri febbrili delle vie respiratorie, ritenuti, non so con quale fondamento, uno strascico della pandemia del 1889-90 (11).

Ed è proprio attraverso queste osservazioni che si è consolidata la dottrina di Pfeiffer!

Ma osservazioni consimili sono state compiute, in Germania e altrove, l'Italia compresa, anche a notevole distanza dalla pandemia dell'89-90, quando il concetto d'una

(9) « Journal of the Amer. Med. Assoc. » (I. A. M. A.), vol. 73, n. 5, 1919.

(10) R. Acc. di Med. di Roma, 23 marzo, 1919.

(11) Cfr. il classico lavoro di SCHELLER, uno scolaro di Pfeiffer: *Die Gruppe der hämogl. Bakterien*, in *Handbuch der path. Mikrorg. von KOLLE und WASSERMANN*. — 2 Aufl., Bd. 5, pag. 1257, e « Deut. med. Woch. », n. 32, 1917.

diffusa immunità residuale non è evidentemente più invocabile a spiegare la così discreta limitazione di questi focolai, e perfino negli ultimi anni immediatamente precedenti allo scoppio della pandemia del 1918.

Non ho che da ricordare i lavori di Arneth (12), di Levinthal (13), di Hübschmann (14), i quali si riferiscono appunto a piccoli focolai di cosiddetta influenza, con reperto positivo di bacilli di Pfeiffer, manifestatisi per lo più tra le truppe tedesche durante l'inverno 1914-15 (Arneth), nel 1916 (Levinthal) e nel 1917 (Hübschmann).

Come conciliare, nell'ipotesi che il bacillo di Pfeiffer rappresenti il virus influenzale e non già, come noi crediamo, un germe d'associazione, eventualmente capace di sostenere da solo o in simbiosi con altri germi delle sindromi pseudo-influenzali — come conciliare, dicevo, la presenza quà e là di così circoscritte epidemie coll'altissima contagiosità e diffusibilità dell'influenza e con altre particolarità epidemiologiche, quali la costante o quasi costante diffusione da oriente ad occidente dell'influenza pandemica?

II. — *Il reperto di bacilli di Pfeiffer nelle secrezioni naso-faringee degli ammalati è mancato totalmente o si è avuto solo quà e là e in proporzioni assai modeste quando l'influenza dominava in Europa nelle sue forme più pure e più semplici, durante cioè la prima ondata primaverile, oggi ormai quasi senza contrasto riconosciuta di natura fondamentalmente identica a quella della successiva ondata estivo-autunnale, anche attraverso alle numerose indubbe documentazioni sulla relativa immunità conferita dal primo attacco.*

Il fatto è incontestabile ed è in esso la ragione prima del disorientamento diagnostico e delle strane interpretazioni formulate da alcuni autori sulla natura dell'epidemia, interpretazioni smentite dal sopraggiungere della seconda ondata epidemica.

Io non ho da rifar la storia di quanto è avvenuto in Italia, in Spagna, in Francia ed in Inghilterra nella primavera del 1918.

Ne ho già parlato in altre precedenti pubblicazioni. E dirò quindi soltanto che non altrimenti è successo in Germania, ove il bacillo di Pfeiffer è stato isolato, in proporzioni maggiori o minori, quasi soltanto in rapporto colle forme più complesse della seconda fase epidemica (estivo-autunnale), che in Germania come in Svizzera si è riattaccata alla prima quasi insensibilmente, senza apprezzabile periodo intermedio.

L'assenza quasi completa del bacillo di Pfeiffer costituisce difatti la nota pressochè concorde dei primi lavori comparsi in Germania sull'epidemia, tra i quali ricordo quelli di Kroner (15), di Bernhardt (16), di Gruber (17), di Kolle (18), di Friedemann (19), di Mandelbaum (20), di Citron (21), di Hirschbruch (22), di Selter (23), di Schmorl (24), ecc., perchè sono tra questi autori batteriologi ben noti e da tempo allenati alla ricerca del bacillo di Pfeiffer.

(12) « Zeitsch. f. klin. Med. », Bd. 82, H 1-2, 1915.

(13) « Zeitsch. f. Hyg. », Bd. 86, 1918.

(14) « Münch. med. Woch. », n. 42, 1917.

(15) « Berl. klin. Woch. », n. 27, 1918.

(16) « Mediz. Klinik. », n. 28, 1918.

(17, 18, 19) « Deut. med. Woch. », nn. 28 e 29, 1918.

(20) « Münch. med. Woch. », n. 30, 1918.

(21) « Berl. klin. Woch. », n. 33, 1918.

(22, 23, 24) « Deut. med. Woch. », n. 34, 1918.

Lo stesso Pfeiffer (25), che in pieno periodo epidemico l'ha rinvenuto a Breslavia nell'escreato degli influenzati in una proporzione non eccessivamente alta, nel 51,6 %, non è riuscito a coltivarlo che assai più di rado durante la prima fase.

Non è dunque questione di deficienze di tecnica o d'allenamento.

Del resto il riscontro di morfologie Pfeiffer-simili è mancato allora generalmente anche negli strisci delle mucosità naso-faringee (Micheli e Satta, Korbsch (26), Segale (27), e, quel che è più, degli stessi autori, cui era fallito o quasi l'isolamento del bacillo in questione nella prima ondata epidemica, lo hanno isolato più tardi colle stesse modalità e cogli stessi terreni di cultura in una percentuale spesso elevata di casi (Mc. Nee, Flemming, Fraser e Perry (28), Sobernheim e Novakovic (29), E. Fränkel (30), Braston, Hicks e Gray (31), Malho (32), ecc.).

Il bacillo di Pfeiffer adunque, estremamente raro agli inizi dell'epidemia, s'è fatto assai più frequente nell'ulteriore decorso di essa, il che vuol dire, a parer nostro, che non ha significato di elemento fondamentale, ma semplicemente concomitante.

E non è forse inutile ricordare ancora una volta che la scoperta di Pfeiffer è derivata essenzialmente dallo studio di alcuni focolai epidemici del 1891, residui alla pandemia del 1890.

III. — *Anche in pieno periodo epidemico, anche in rapporto colle forme spesso più complesse, catarrali e bronco-pneumoniche, delle ondate epidemiche successive, estivo-autunnale ed invernale, il riscontro del bacillo di Pfeiffer nel cavo naso-faringeo, nell'espettorato e nei focolai bronco-pneumonici dei colpiti s'è mostrato ben lungi dall'esser costante.*

Io non ho bisogno di dilungarmi a citare nomi e cifre, perchè a tutti è noto come in ogni parte del mondo scientifico la metodica ricerca del bacillo di Pfeiffer nei prodotti morbosì influenzali abbia condotto ad una notevole, stridente disparità di risultati, per cui le cifre che denunciano la frequenza del bacillo in discorso oscillano tra il 90 % dei casi (parecchi autori americani ed inglesi) e cifre minime o quasi nulle, attraverso s'intende, tutta una serie di gradazioni intermedie.

In Italia, ad esempio, di fronte all'83 % di risultati positivi raccolti dal Gosio e dai suoi collaboratori — non cito che gli estremi — stanno i risultati quasi totalmente negativi di Pontano (33), di Rondoni (34), di Visentini e Bono (35), di De Vecchi (36), ecc.

(25) « Deut. med. Woch. », n. 29, 1918, « Berl. klin. Woch. », n. 5, pag. 118. 1919.

(26) « Med. Klinik. », n. 44, 1918.

(27) Atti della Riunione di Milano, 1919.

(28) « Brit. Med. Journal. », n. 3012, 9 novembre 1918.

(29) « Münch. med. Woch. », n. 51, 1918.

(30) « Deut. med. Woch. », n. 51, 1918.

(31) « Lancet », pag. 419, 1919.

(32) « Deut. med. Woch. », n. 14, 1919.

(33) « Policlinico », S. P., n. 39-40, 1918.

(34) Accad. Medico-fisica Fiorentina, 19 dic, 1918.

(35) « Riforma Medica », p. 186, 1919.

(36) « Pathologica », n. 245, 1919.

Ora, io non credo che delle conclusioni così disparate possano essere messe sul conto soltanto di una serie di fattori estrinseci alla vera reale frequenza del bacillo di Pfeiffer, quali il diverso momento della raccolta del materiale, la diversa abilità o le diverse modalità tecniche dei ricercatori.

Non conviene dimenticare che se è vero che la precocità dell'esame — nelle prime 18-24 ore dall'inizio dell'affezione — può facilitare la cultura l'isolamento del bacillo di Pfeiffer (Wassermann, Canalis (37), Gosio, ecc.), sta il fatto che quando questi bacilli sono in giuoco essi si trovano di solito anche in periodi ulteriori, si trovano anche nei focolai bronco-pneumonici del cadavere e, come lo stesso Pfeiffer ha stabilito nel 1892 e tanti altri hanno confermato in seguito, anche nell'espettorato dei convalescenti.

E quanto ai moventi d'ordine tecnico, non bisogna esagerarne la portata.

Nessun dubbio sulla non facile coltivabilità del bacillo di Pfeiffer. La sua cultura e in special modo il suo isolamento dalle innumerevoli colonie di altri germi, spesso assomiglianti, che ne accompagnano di solito lo sviluppo, esigono cure assidue ed attente.

La composizione del mezzo culturale, i rapporti quantitativi fra agar e sangue, la qualità del sangue, la reazione dell'agar, la temperatura cui il sangue è mescolato col l'agar hanno certo il loro valore.

Il mezzo migliore, ad esempio, è senza contestazione il classico terreno all'agar-sangue di piccione, ove lo sviluppo, per quanto noi stessi abbiamo visto, è assai più rigoglioso e più pronto che in altri terreni, il terreno di Levinthal (38) compreso, che vari autori in Germania considerano come il terreno ideale per la cultura del bacillo di Pfeiffer (agar cotto a bagno maria con sangue di cavallo o d'altra specie). Ma non è detto che allo scopo non possano servire altre specie di sangue.

Altre percentuali di reperti positivi sono state raccolte un po' dappertutto colle più varie qualità di sangue.

Noi stessi, il collega Satta ed io, abbiamo usato a preferenza sangue umano o di cavia, intero o laccato, aggiunto all'agar neutro ad una temperatura di 80°-90°, coi risultati che già abbiamo avuto occasione di esporre in altri lavori.

E cioè nel primo periodo della seconda ondata epidemica (seconda metà di agosto e prima metà di settemmbre), isolamento del bacillo di Pfeiffer in circa il 50 % dei casi dall'escreato ed in oltre il 50 % dai focolai bronco-pneumonici del cadavere ; in seguito (seconda metà di settembre e ottobre), in coincidenza dell'acme epidemico, percentuali più alte fino al 70-80 % ; più tardi, dal novembre in poi, reperti positivi assai meno frequenti (10-20 % dei casi).

Si pensi d'altra parte che i bacilli di Pfeiffer non furono isolati, in piena epidemia, che in esemplari estremamente rari, malgrado tutti i sussidi e gli accorgimenti della tecnica, da batteriologi dell'abilità e dell'esperienza di Kruse (39) e di Schottmüller (40), ecc., e che le stesse modalità e gli stessi terreni di cultura hanno fornito a degli stessi ricercatori, a seconda delle località (Mac Callum (41) o in una

(37) « Cronaca della Clinica Medica di Genova », 20 dic, 1918.

(38) « Berl. Klin. Woch. », n. 30, 1918.

(39) « Münch. Med. Woch. », n. 44, pag. 228, 1918.

(40) « Deut. Med. Woch. », n. 29, 1919.

(41) « I. A. M. A. », vol. 72, n. 10, 1919.

stessa località ma in periodi diversi (Micheli e Satta, Goodpasture (42), Friedberger e Konitzer (43), ecc.) dei risultati affatto divergenti.

In queste così profonde variazioni di reperti l'abilità tecnica e le modalità tecniche non possono, evidentemente, aver che una parte trascurabile e in esse è piuttosto l'espressione di vere reali differenze nella partecipazione del bacillo di Pfeiffer al processo morboso dell'influenza, in rapporto coi diversi focolai e colle diverse fasi del ciclo epidemico.

Il che, mentre dà ragione della così grande dissonanza di risultati, che apparentemente ingombrano la letteratura, costituisce un'altra prova del carattere eziologicamente secondario del bacillo di Pfeiffer.

IV. — *Il bacillo di Pfeiffer non è mai stato rinvenuto nel sangue circolante non solo nelle forme semplici e in quelle catarrali ma nemmeno nelle forme gravi complicate e mortali durante il primo periodo dell'affezione.*

L'affermazione trova, questa volta, il più concorde riscontro nelle indicazioni fornite dalla letteratura mondiale.

Certo, è possibile coltivarlo in qualche caso dal sangue dei morenti o da quello del cuore, *post mortem*, così com'è stato in alcuni casi isolato dalla milza (Micheli e Satta, ecc.), dal cervello, dal liquido cefalo-rachidiano del cadavere (Neufeld e Papamarku (44), Pfeiffer, ecc.), ma anche in queste condizioni, in cui il reperto acquista il significato di un'invasione preagonica, il successo è così raro che la cifra del 58 % di emocolture positive ottenute da Orticoni, Barbiè, e Augé (45), sia pure in casi complicati e mortali e nelle ore immediatamente precedenti o seguenti la morte, fa dubitare della natura di veri Pfeiffer dei germi coltivati.

Comunque, anche da questi autori è affermata la costante sterilità delle emocolture durante la prima fase della malattia, anche nelle forme più gravi.

Ed è ciò che importa sotto l'aspetto eziologico, perchè in quest'assenza del bacillo di Pfeiffer dal sangue circolante in una malattia come l'influenza che, alla stregua del quadro clinico offerto dalle sue forme più pure, deve riguardarsi, come vedremo, come un'infezione generale, e nel contrasto fra questo reperto negativo e la costante batteriemia iniziale di tante infezioni in apparenza primitivamente localizzate, quali la pneumonite, le infezioni tifoidi, la meningite cerebro-spinale, noi vediamo un argomento di più — e non dei minori — contro l'importanza eziologica primitiva del bacillo in questione.

V. — *La presenza di bacilli appartenenti al gruppo Pfeiffer è stata dimostrata reiteralmente, in periodi interpandemici, nel cavo naso-faringeo di alcuni soggetti sani ed in special modo, e talora in un'alta percentuale di casi, nelle vie respiratorie di ammalati di forme morbose diverse: tubercolosi polmonare, bronchiectasie, morbillo, per tosse, difterite, scarlattina, varicella, ecc., specie se accompagnate da manifestazioni bronchiali o bronco-pneumoniche.*

È storia vecchia ed io non ho bisogno di ricordarla se non per rammentare due importanti fondamentali lavori italiani sull'argomento, relativi specialmente alla presenza

(42) Ibidem.

(43) « Med. Klinik. », n. 5, 1919.

(44) « Berl. klin. Woch. », n. 1, 1919.

(45) « Presse Médicale », n. 26, 1919.

del bacillo di Pfeiffer nei morbillosi, parlo dei lavori di Giarre e Picchi (46) e di Pacchioni e Francioni (47).

Del resto, anche recentemente, nell'inverno 1917-18, pochi mesi quindi prima dello scoppio della pandemia, gli stessi bacilli sono stati riscontrati con notevole frequenza in alcuni campi militari americani nell'escreato e nei focolai bronco-pneumonici di soldati colpiti da bronco-pneumoniti streptococciche, d'ordinario consecutive al morbillo, ed anche nel 35 % circa degli individui sani, appartenenti agli stessi campi d'istruzione (Kinsella) (48).

Sono note le obiezioni opposte a questi vecchi e nuovi reperti, capaci d'intaccare assai gravemente l'individualità e la specificità del cosiddetto *bacillus influenzae*.

Ma io affermo che non è più giustificato di negare ai bacilli isolati nelle condizioni sopra riferite il significato di b. di Pfeiffer di quel che non sia l'ammetterlo per quelli da tante parti coltivati nelle epidemie d'influenza, l'ultima compresa, perchè nell'un caso e nell'altro l'identificazione è avvenuta generalmente sulla guida degli stessi criteri.

E contesto soprattutto l'esattezza delle osservazioni di alcuni fedeli al dogma Pfeifferiano (R. Scheller, Leichtentritt (49) Neufeld e Papamarku, ecc.), i quali sostengono che la presenza, dirò così, extrainfluenzale dei b. di Pfeiffer coincida sempre con quella di piccoli o grandi focolai d'influenza, perchè essa fu constatata in modo indubbio e da varie parti anche all'infuori di ogni epidemia, sia pur circoscritta, di questo genere (cfr. Lord, Scott e Nye (49), D. I. Davis (50), Schottmüller, ecc.).

Senza contare che è molto problematica la natura veramente influenzale della maggior parte di questi focolai epidemici !

Con ciò non è detto che il b. influenzale sia un germe ubiquitario. È probabile anzi che la sua diffusione presenti, in periodo interpandemico, notevoli variazioni da luogo a luogo.

Ed io non vedo alcuna contraddizione fra le affermazioni di alcuni autori americani (Lord, Scott e Nye, ecc.), che calcolano al 10-20 %, in tempi ordinari, la frequenza di questo bacillo nei sani e quelle di Neufeld e Papamarku e di H. Selter, i quali hanno dichiarato che a Berlino e rispettivamente a Bonn esso non era più rintracciabile da oltre 15 anni prima della recente epidemia, chè anzi è in questa così diversa distribuzione locale l'interpretazione più ovvia della variabile partecipazione del b. di Pfeiffer inteso come un'invasore secondario - a svariati processi morbosi, la vera influenza compresa.

VI. — *Le ricerche istituite da varie parti, nel corso della recente pandemia, intese a riprodurre sperimentalmente il quadro dell'influenza nell'uomo o nelle scimmie mercè l'insufflazione o l'inoculazione nelle vie respiratorie superiori di sospensioni di b. di Pfeiffer, di fresco isolati, hanno sortito sempre esito negativo.*

Io non ho che da ricordare le esperienze praticate su larga scala sull'uomo a Chicago, a New-York e nel Brasile, che già furono oggetto di discussione? (Gosio-Segale)

(46) « Lo Sperimentale », fasc. 5, 1903.

(47) « Jahrb. f. Kinderheilk. », Bd. 68, 1908.

(48) « J. A. M. A. », vol. 72, n. 10, 1919.

(49) « Deut. med. Woch. », n. 51, 1918.

(50) « J. A. M. A. », vol. 72, pag. 188, 1919.

(51) « J. A. M. A. », vol. 72, nn. 9 e 18, 1919.

alla Riunione di Milano ; i tentativi compiuti senza successo sulle scimmie da Neufeld e Papamarku (loc. cit.) e da Uhlenhut (52) allo scopo di confermare antiche e assai dubbie ricerche sperimentali di Pfeiffer e Beck, e infine le recenti ricerche di Yamanouchi, Sakakami e Iwashima (53).

Sono 14 i soggetti sani con anamnesi negativa per l'influenza dagli autori giapponesi inoculati nella gola e nel naso con culture pure di bacilli di Pfeiffer o con culture miste di b. di Pfeiffer e di cocchi di varia specie, isolati dall'escreato influenzale.

Il risultato costantemente nullo.

VII. — *L'inoculazione nell'uomo di b. di Pfeiffer, uccisi in vario modo, non è seguita dalla caratteristica leucopenia con linfocitosi relativa che costituisce in grado maggiore o minore un reperto costante delle forme pure d'influenza e del primo periodo delle forme complicate.*

Il fatto risulta stabilito dalle osservazioni ematologiche compiute da alcuni autori e in special modo da M. Connel (54) in soggetti vaccinati a scopo profilattico con vaccini influenzali e, con assai maggior precisione, dalle metodiche ricerche istituite nell'Istituto di Patologia medica di Firenze dal Prof. I. Cavalleri mercè l'inoculazione endovenosa in alcuni soggetti sani di dosi variabili da 1/100 e 1/25 di ansa normale di uno stipite assai tossico di b. di Pfeiffer, essiccato nel vuoto e ucciso col calore a 100°.

In queste condizioni, dopo la transitoria leucocitosi, che segue all'introduzione nelle vene dei più diversi vaccini e delle più svariate sostanze proteiche, la cifra globale dei leucociti ed il rapporto fra le varie forme di globuli bianchi ritornano piuttosto rapidamente nei limiti fisiologici, senza che subentri un più o meno durevole stato leucopenico, contrariamente a quanto succede, com'è noto, in seguito all'inoculazione nelle vene di agenti batterici d'infezioni leucopeniche, come i bacilli del tifo.

A parte altri argomenti di un valore assai più relativo, quale la pressochè assoluta inefficacia delle vaccinazioni profilattiche con vaccini a base di b. di Pfeiffer, generalmente riconosciuta dai più recenti e completi lavori americani in proposito, gli elementi di fatto e le considerazioni esposte finora ci sembrano, quando siano valutate nel loro complesso, sufficienti ad infirmare la classica dottrina eziologica dell'influenza, dottrina che, non conviene dimenticarlo, non era fondata, attraverso i lavori di R. Pfeiffer, che sulla quasi costante, copiosa ed esclusiva presenza del b. in questione nei prodotti morbosi degli ammalati.

* * *

Destituito, con ogni verosimiglianza, dal ruolo di agente primitivo dell'influenza, il bacillo di Pfeiffer non deve peraltro riguardarsi come un volgare saprofita, come un reperto accidentale, senza importanza patogena.

La frequenza con la quale fu dimostrato in pieno periodo epidemico nel cavo naso-faringeo, nelle secrezioni bronchiali e nei focolai bronco-pneumonici degli influen-

(52) « Deut. med. Woch. », n. 46, pag. 1287, 1918.

(53) « Lancet », 7 giugno 1919.

(54) « I. A. M. A. », vol. 72, n. 20, 1919.

zati (assai più raramente nella pleura), talora in cultura pura o quasi pura, l'alto potere endotossico di una parte almeno di questi germi con particolare elettività d'azione sull'apparato respiratorio, dimostrato negli animali di laboratorio dalle belle ricerche di Gosio e di Missiroli e nell'uomo da I. Civalleri, il quale ha stabilito che l'inoculazione endovenosa di 1/100 di ansa normale è sufficiente a determinare nei sani una manifesta reazione febbrile; la non rara presenza di anticorpi specifici e in special modo di agglutinine nel siero dei convalescenti; le concordi conclusioni di antiche e nuove ricerche sperimentali (Carpano (55), Yanagisawa (56)), ond'è risultato che l'azione patogena ed aggressiva del *b. influenzae* e di svariati germi morbosi (pneumococchi, streptococchi, ecc.) è reciprocamente favorita ed esaltata dalla loro concomitanza, attestano in maniera concorde che al *b.* di Pfeiffer sia da solo sia, più spesso, in simbiosi con altri microrganismi, spetti una parte non trascurabile, per quanto secondaria e subordinata all'azione del virus primitivo, nel determinismo di alcune manifestazioni (bronchite catarrale e purulenta, bronco-polmonite) dell'influenza.

Ed è ragionevole pensare — come oggi molti pensano — che il *b.* di Pfeiffer, originariamente, poco o punto virulento e vivente allo stato saprofitico nel cavo naso-faringeo di alcuni individui, sia esaltato dal virus primitivo e dal passaggio attraverso un gran numero di soggetti in modo da acquistare in alcune località o comunità un alto e fisso potere patogeno o da concorrere a complicare ed aggravare il quadro relativamente semplice e benigno della pura sindrome influenzale.

*
*
*

Le stesse conclusioni negative vanno applicate, a parer nostro, a tutte le altre specie batteriche riscontrate nei prodotti morbosi degli influenzati.

E quindi non soltanto a quelle (pneumococchi, stafilococchi, micrococchi catarrali, diplo-bacilli di Friedländer, ecc.), il cui significato di agenti d'infezioni secondarie o di reperti accidentali è universalmente riconosciuto, ma anche a tutti gli altri germi di natura batterica che nel corso della recente pandemia sono stati più o meno esplicitamente dichiarati o sospettati quali fattori causali.

Io non ho bisogno d'intrattenermi sul bacillo bipolare, la cui sistemazione ed il cui significato son lungi dall'essere stabiliti, descritto dal Ciauri (57), e da qualche altro osservatore accennato, nel sangue e nelle secrezioni bronchiali di malati d'influenza, nè sul micrococco-metatetrageno, rinvenuto da Saccone (58) nei prodotti morbosi e nel sangue nell'epidemia della Piazza Marittima di Taranto e riconosciuto ormai concordemente come un germe d'infezione secondaria d'importanza essenzialmente locale, e non ho quindi che da sgombrare, nella maniera più rapida, dal campo degli agenti eziologici primitivi alcune specie o varietà più o meno affini di streptococchi.

La questione degli streptococchi quali eventuali agenti primitivi d'influenza o di sindromi influenzali non è nuova.

(55) « Annali d'Igiene », n. 1, 1919.

(56) « Arch. of. exp. Med. », Tokio, vol. 3, n. 1, 1919.

(57) « Policlinico », S. P., nn. 39 e 45, 1918.

(58) « Annali di Med. Navale », n. 5-6, 1918, e « Riforma Medica », n. 43, 1918.

Ricordo come G. Mathers (59) abbia attribuito in questi ultimi anni un'epidemia a tipo influenzale, dominante fra le popolazioni degli Stati Uniti nell'inverno del 1914-15, ad uno streptococco emolitico corrispondente, nella classificazione degli streptococchi di Smith e Brown (60) assai diffusa in America, al tipo Beta. E come lo stesso autore (61) abbia ricondotto allo stesso tipo di streptococco un'epidemia definita come influenza del cavallo (che cosa non si è descritto sotto il nome d'influenza del cavallo!), osservata a Chicago nello stesso periodo di tempo e come con questo germe portato sulle mucose di cavalli sani egli abbia riprodotto lo stesso quadro dell'infezione naturale, a base di febbre alta, catarro purulento delle vie nasali, ecc., un quadro che del resto è assai lontano da quello della vera forma d'influenza umana.

Nulla di strano adunque se, abbattutasi su tutto il globo la recente pandemia, sia stata prospettata da varie parti, in maniera più o meno esplicita, come dicevo, la possibilità che anche l'influenza pandemica sia sostenuta da germi della famiglia streptococcica, cui appartengono appunto e il diplo-streptococco epidemico di Bernhardt (l. c.) e il diplo-streptococco pleomorfo di v. Wiesner (62) e il diplo-streptococco Gram-negativo di Leitner (63) e lo streptococco pandemico di Segale (64) e gli streptococchi emolitici di Ely, Lloyd Hitchcock e Nickson (65) e il diplo-streptococcus viridans di E. C. Rosenow (66).

La recente epidemia ha dimostrato in maniera pressochè concorde l'altissima prevalente importanza degli streptococchi quali fattori delle più gravi e mortali complicazioni, ma agli streptococchi in genere come alle morfologie diplo-streptococciche descritte e appartenenti in grande maggioranza al gruppo degli streptococchi emolitici, non escluso lo streptococco pandemico di Segale — che rappresenta certo la specie o varietà meglio definita e più largamente studiata — possono opporsi, quali agenti iniziali d'infezione, le stesse obiezioni già formulate a proposito del b. di Pfeiffer.

- I. — *La contagiosità e la diffusibilità del virus influenzale sono incomparabilmente superiori a quelle delle conosciute infezioni streptococciche primitive.*
- II. — *La presenza di streptococchi s'è mostrata ben lungi dall'essere costante non solo nelle secrezioni faringo-bronchiali degli influenzati, ma anche a livello degli stessi focolai bronco-pneumonici.*

E la cosa ha qui ancora maggior rilievo, perchè gli streptococchi sono assai più facilmente coltivabili del b. di Pfeiffer.

In alcune località o in alcune fasi dell'epidemia difatti, specie al principio della seconda ondata, è stato messo non raramente in evidenza il notevole prevalere dei pneumonococchi o di altri germi sugli streptococchi. Così in alcune parti della Francia

(59) « Journal of inf. Diseases », vol. 21, n. 4, 1917.

(60) « Journ. Med. Res. », vol. 41, pag. 455, 1914.

(61) « Journ. of inf. Diseases », v. 22, p. 74, 1917.

(62) « Wien. klin. Woch. », n. 41, 1918.

(63) « Wien. klin. Woch. », n. 43, 1918.

(64) « Pathologica », nn. 243 e 252, 1919.

(65) « J. A. M. A. », vol. 72, n. 1, 1919.

(66) « J. A. M. A. », vol. 72, nn. 1 e 22, 1919.

(cfr. L. Cruveilhier) (67), della Germania (Neufeld e Papamarku, Graetz (68)), dell'Italia, come Gosio ha riferito alla Riunione di Milano, e così in non poche località degli Stati Uniti, ove Keegan (69), ad esempio, nel succo polmonare prelevato in vita colla puntura del polmone o raccolto da cadaveri freschi ha coltivato il pneumococco nel 56,5 % dei casi e varie specie di streptococchi solo nel 22,7 % e ove Lyon, Tenney e Szerlip (70) hanno potuto compilare la seguente tabella relativa alla frequenza percentuale dei vari germi della flora batterica delle bronco-pneumoniti influenzali :

Pneumococco tipo I	1,9
» » II	2,8
» » II atip	4,6
» » III	7,7
» » IV	59,5
Pneumococco tipo IV e streptococco emolitico	2,3
Streptococchi emolitici	9,9
Streptococchi non emolitici	7,1

E se in alcuni centri, coll'avanzare dell'epidemia, la presenza di streptococchi emolitici nei focolai pneumonocci è andata crescendo, sino a diventare preminente (Blanton, Burnhaus e Hunter (71)), fino a raggiungere dal 13 % la quasi totalità dei casi (Goodpasture, ecc.), in altri, per quanto invero assai rari, la diffusione degli streptococchi non pare che abbia mai assunto una grande estensione.

Un ultimo esempio, e assai significativo, relativo alle Indie Inglesi, ove nei mesi di settembre e d'ottobre 1918 l'influenza ha mietuto quasi 5 milioni di vittime ed ove, secondo risulta dal recente rapporto di N. Withe (72), le bronco-pneumoniti, cui fu dovuta l'enorme mortalità, apparvero sostenute quasi esclusivamente da germi del gruppo pneumococcico, essendo eccezionale il reperto di streptococchi così diffuso altrove.

III. — *Le emocolture sono riuscite negative per gli streptococchi nelle forme semplici e catarrali d'influenza e nel primo periodo delle forme complicate.*

Constatazione concorde, quale risulta dalle nostre osservazioni e dalle indicazioni bibliografiche e d'un'importanza che non ha bisogno di esser rilevata.

Fatta eccezione dei rari casi di cosiddetta influenza acutissima o fulminante, è cioè soltanto dopo la comparsa di focolai bronco-pneumonici che degli streptococchi possono esser coltivati dal sangue circolante, prova manifesta che è solo da questi focolai che, attraverso i vasi polmonari profondamente alterati, essi possono penetrare in circolo.

Ed è assai notevole che anche in queste condizioni, quando il sangue sia coltivato in vivo, in periodo non terminale, il reperto di streptococchi, come di altri germi

(67) « Annales de l'Inst. Pasteur. », t. 33, n. 7, 1919.

(68) « Berl. klin. Woch. », n. 2, pag. 46, 1919.

(69) « J. A. M. A. », vol. 71, n. 13, 1918.

(70) « J. A. M. A. », vol. 72, n. 13, 1918.

(71) « J. A. M. A. », vol. 72, 1919.

(72) « Brit. Med. Journ. », 5 aprile 1919.

d'infezione secondaria, sia generalmente piuttosto raro, per quanto soggetto a oscillazioni non indifferenti in rapporto a circostanze molteplici.

Ecco qui, ad esempio, una tabella di Graetz (1. c.), riferentesi a ben 309 emocolture, di cui solo 14 praticate sul sangue del cadavere :

pneumococchi	14
streptococchi	11
stafilococchi	6
bacillo influenzale	0

Aumentano per contro di frequenza e spesso sensibilmente, come di recente hanno rilevato anche Tizzoni e Vernoni (73), nel periodo tardivo o preagonico delle forme gravi o mortali, quando la resistenza dell'organismo all'invasione dei più vari germi è così profondamente ridotta, cosicchè i risultati desunti dall'esame del sangue in vita e *post mortem* sono d'ordinario molto diversi.

Non citerò che alcune cifre tratte da un assai interessante lavoro di Spooner, Scott e Health (74), che hanno potuto eseguire sistematicamente l'esame batteriologico del sangue in molti casi di bronco-polmonite influenzale raccolti in un campo militare degli Stati Uniti :

emocolture in vita :

negative 76 %;

positive (in prevalenza pneumococchi, streptococchi, ecc.) 24 %.

emocolture post mortem :

negative 25 %;

positive (in prevalenza pneumococchi, streptococchi, ecc.) 75 %.

quale miglior dimostrazione del carattere secondario degli streptococchi e in genere dei microrganismi che sono in giuoco nelle manifestazioni bronco-pneumoniche dell'influenza ?

È infine, come vedremo, espressione del carattere secondario delle infezioni streptococciche anche le molteplicità delle specie o delle varietà di streptococchi riscontrate nei materiali influenzali.

*
* *

In altre direzioni va dunque cercato il *protovirus* dell'influenza.

La variabilità dei reperti messi in luce dalle ricerche batteriologiche, l'impossibilità di spiegare con l'ipotesi d'un improvviso virulentarsi di germi noti e più o meno largamente diffusi anche in periodo interpandemico lo scoppio di una così grave ed estesa epidemia, e numerosi criteri di analogia clinica ed epidemiologica hanno raccolto molti proseliti (Hirschruch, Selter, Gabbi (74 bis), Lenz (75), Pontano, H. Violle (76) Centanni (76 bis), Verney (77), ecc. ecc.) attorno alla concezione di Kruse sulla

(73) « Policlinico », M., 1919.

(74) « J. A. M. A. », vol. 72, n. 3, 1919.

(74-bis) « Riforma Medica », 1918.

(75) « Corresp. Blatt. f. Schw. Aerzte », n. 38, 1918.

(76) « Presse Médicale », n. 57, 1918.

(76-bis) « Riforma Medica », 1918.

(77) « Policlinico », S. P., n. 1, 1919.

natura filtrabile e ultramicroscopica del virus, anche prima ch'essa avesse il suffragio di ricerche sperimentali di qualche importanza.

E in realtà, si tratta di una dottrina che merita ormai la più attenta considerazione ed io mi propongo di discuterne il fondamento alla stregua essenzialmente dei fatti sperimentali, lasciando da parte gli argomenti indiretti d'indole clinica ed epidemiologica, i criteri desunti dalla patologia comparata ecc., già altrove sviluppati e che pure hanno il loro valore.

Oggi, difatti, le ricerche di trasmissione dell'influenza nell'uomo e nelle scimmie per mezzo di filtrati, attraverso a candele impermeabili ai comuni batteri, di sangue o di escreti influenzali hanno raggiunta una certa estensione, per quanto gli esiti sieno pur troppo anche in questo campo contraddittori e non facilmente conciliabili.

Assai numerosi i risultati negativi.

Tali, ad esempio, quelli raccolti dal collega Satta e da me coll'iniezione sottocutanea in soggetti sani di 1-2 cmc. di siero filtrato (Berkefeld) ed anche di sangue intero, per quanto raccolti nelle prime 24 ore dall'inizio dell'infezione, e quelli riferiti, sempre coll'inoculazione di siero o di sangue, da Nicolle e Lebailly (78) e da Moreschi (79).

Ugualmente negative — fatta eccezione di alcune ricerche in realtà assai poco dimostrative di H. Selter — tutta una serie di esperienze intese a riprodurre il quadro dell'influenza in individui sani mercè l'insufflazione o l'instillazione nel naso e nel faringe di filtrati amicrobici attraverso candele di vario tipo (per lo più Chamberland o Berkefeld) di escreto recente o tardivo o di succo polmonare di influenzati: così le esperienze dello stesso Kruse, di Keegan, di Friedberger e Konitzer, di Moreschi e in gran parte anche quelle di Nuzum, Pilot, Stangl e Bonard (80) e di Schofield e Cyon (81).

Anche l'inoculazione sottocutanea o endovenosa o sottocongiuntivale degli stessi materiali è stata non di rado seguita da insuccessi, come nelle ricerche di Paraf e Goubaud (82) e di Moreschi, cosicchè, se noi dovessimo fare un bilancio fra risultanze positive o negative, sono queste ultime forse che troveremo in prevalenza.

Ma è noto che, in tema di virus filtrabili, anche un solo risultato positivo ottenuto in condizioni sperimentali irreprensibili e riprodotto in serie, può aver ragione di tutto un complesso di insuccessi.

Nè convien dimenticare che nella categoria dei filtrabili (83) è tutta una serie di virus assai diversi fra di loro, a parte il dato della filtrabilità, per natura, proprietà biologiche, facilità di trasmissione e che la dimostrazione della filtrabilità dell'agente causale di alcune infezioni umane o animali, oggi concordemente accettata, è passata non di rado attraverso ad una notevole discordanza di conclusioni. Si pensi a quanti momenti possono influenzare l'esito delle ricerche sperimentali: il grado dell'aspirazione, la permeabilità delle candele, la durata della filtrazione, la diluizione del materiale fil-

(78) « Presse Médicale », n. 58, 1918.

(79) « Policlinico », M., fasc. 3, 1919.

(80) « J. A. M. A. », vol. 71, pag. 1562, 1918.

(81) « J. A. M. A. », vol. 72, pag. 14, 1919.

(82) « Soc. Méd. des Hôp., Paris, 31 gennaio 1919.

(83) Cfr. LONDINI: *I virus filtrabili*, Siena (Giuntini), 1915 e SAMPIETRO: *Attuali cognizioni sui virus filtrabili*, « Policlinico », S. P., n. 27, 1919.

trabile, la via dell'inoculazione, il momento della raccolta dei prodotti in esame, l'eventualità che uno stesso virus possa esser filtrabile soltanto a un dato momento della sua evoluzione, la possibilità altresì che nel processo di filtrazione si rompano delle simbiosi atte, nell'infezione naturale, a favorire l'attecchimento del virus !

Nell'influenza, ad es. la rapidità con cui il processo si spegne, nelle sue forme più pure, nel breve giro di 2-3-5 giorni e la constatazione fatta da varie parti (in Italia da Schupfer (84), da Pacchioni, Micheli e Satta, ecc.) che la contagiosità coincide coi primi giorni di malattia, pongono nettamente l'indicazione di preferire nelle ricerche sperimentali i materiali raccolti assai precocemente, ciò che non sempre è stato fatto.

In altre parole, gl'insuccessi ricordati poc'anzi non hanno un significato univoco.

Essi potrebbero anche non significare altro che questo, che ancora non si è riusciti a realizzare le condizioni sperimentali che valgono ad assicurare con una certa frequenza la trasmissione del virus.

Ciò che importa è quindi di stabilire il valore ed il significato delle prove positive.

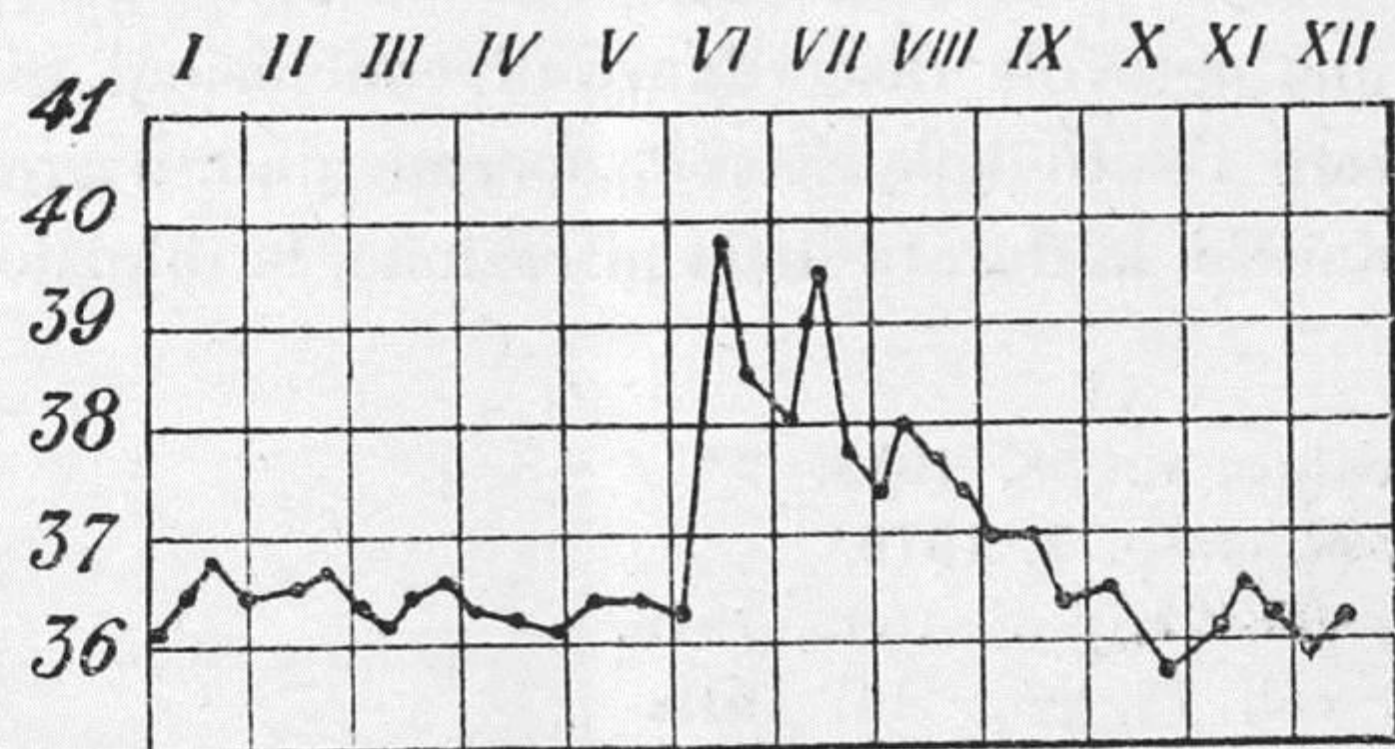
Io lo dirò subito. I risultati positivi non rispondono ancora a tutte le condizioni che sono richieste per una sicura e scientificamente ineccepibile conclusione.

Sono ancora passibili di dubbi e di obiezioni, non sono ancora definitivi, ma sufficienti tuttavia a conferire una certa attendibilità alla concezione che tende a ricondurre fra i virus filtrabili l'agente eziologico dell'influenza.

Sono note ormai universalmente le esperienze di Nicolle e Lébailly ed i successi da questi autori raccolti coll'inoculazione nell'uomo e in alcune scimmie inferiori di escreato influenzale filtrato e non filtrato. Abbiamo già avuto occasione di riferirne i particolari in un altro lavoro, in cui sono esposti i primi risultati nella stessa direzione ottenuti dal collega Satta e da me. Ed oggi, riassumendo l'esito delle ricerche di allora e di quelle fatte ulteriormente, noi possiamo denunciare tre risultati positivi su sei giovani persone, con anamnesi negativa per l'influenza, inoculate sotto cute con 1-2 centimetri cubi di filtrato amicrobico attraverso candele Berkefeld Nordtmeyer (pressione negativa di 35 centimetri di Hg, durata dalla filtrazione 30 minuti) di espettorato influenzale, diluito 1 : 10 in soluzione fisiologica, fornito da due ammalati in II e rispettivamente in III giornate di malattia.

Operando in queste condizioni, abbiamo ottenuto in un caso una classica sindrome influenzale, iniziata in VI giornata, della durata di tre giorni e sovrappoentesi interamente al quadro dell'influenza dominante nella prima ondata primaverile.

Ne riproduciamo la curva termica.



(84) « Rivista Critica di Clin. Medica », n. 1-2, 1919.

In un altro, una sindrome dello stesso tipo, iniziata ugualmente in VI giornata, della durata di circa 3 giorni, con cefalea, dolori reumatoidi, iniezione congiuntivale, arrossamento delle fauci, assenza di manifestazioni catarrali delle vie respiratorie e febbre non molto elevata fra 38° e $38^{\circ},3$.

In un terzo, infine, una sindrome rudimentale, iniziata ancora in VI giornata, con lieve movimento febbrile ($37^{\circ},5-37^{\circ},7$), rapidamente dileguatosi, e malessere, cefalea, iniezione congiuntivale della durata di 3-4 giorni.

In un'altra serie di esperienze, in cui 4 soggetti normali sono stati iniettati colle stesse modalità col filtrato di un espettorato influenzale nettamente purulento, raccolto in VI giornata di malattia, nessuna manifestazione morbosa.

È da notare in tutti i casi positivi l'insorgenza dei primi sintomi in VI giornata dall'inoculazione, dopo un periodo d'inoculazione cioè alquanto più lungo di quello naturale, cioè che corrisponde a quanto succede abitualmente nella trasmissione sperimentale d'infezioni sicuramente sostenute da virus filtrabili (peste suina, poliomielite, ecc. ecc.).

E la riproduzione in tutti d'una sindrome più o meno spiccata, ma pura d'influenza, senza manifestazioni catarrali di sorta, senza complicazioni, ciò che trova riscontro ugualmente nel quadro relativamente semplice delle infezioni sperimentali di altre malattie da virus filtrabili, nelle quali il quadro più complesso delle infezioni naturali è essenzialmente legato all'azione di germi concomitanti (peste suina, cimurro dei cani, ecc.).

Questo il frutto delle nostre indagini sperimentali.

E poichè, nella fattispecie, il complesso dei sintomi riprodotti non potrebbe certo esser riferito all'introduzione di tossine o endotossine batteriche eventualmente contenute nell'escreato filtrato (diluito al $1/10$), io non vedo che ad esse possa farsi altra obiezione che questa: che i nostri risultati possano essere l'espressione di infezioni accidentali, non facilmente evitabili in tempo d'epidemia.

Senza escludere, in maniera assoluta, cosiffatta eventualità, io mi permetto di dubitarne e per il tipo della sindrome riprodotta e per l'esatta corrispondenza del periodo di incubazione e per ciò che per tutto il periodo delle nostre esperienze nessun altro caso d'influenza fu osservato nell'ambiente in cui vivevano i soggetti da noi inoculati.

Vi sono, comunque, altre ricerche coronate da successo da ricordare.

Quelle di L. Fejes (85), ad esempio, che in alcune scimmie inferiori ha determinato il quadro d'una infezione emorragica mortale, iniziatesi in V-VI giornata, in seguito all'inoculazione sottocutanea di filtrati (Berkefeld) assai diluiti di espettorato bronco-pneumonico influenzale, filtrati, si noti, inattivi in altri animali (conigli, cavie, porci) e inattivi anche nelle scimmie, se preventivamente riscaldati a 65° .

E soprattutto le recenti esperienze di Yananouchi, Sakakami e Iwashima (l. c.), che nel Giappone sono riusciti a riprodurre, dopo un periodo d'incubazione di 2-3 giorni, una sindrome influenzale più o meno conclamata in un gran numero di soggetti sani mercè l'inoculazione nel naso e nella gola o l'incubazione sottocutanea sia di sputi influenzali filtrati (Berkefeld) o non filtrati, sia di sangue filtrato nella stessa maniera.

(85) « Deut. med. Woch. », n. 27, 1919.

Fra i soggetti sottoposti a queste prove che sommano a 38, sette soltanto restarono indenni e sono i soli che avevano sofferto da poco d'influenza.

Disgraziatamente, questi risultati tanto importanti sono riferiti dagli autori giapponesi in maniera così sommaria, senza indicazioni sulle modalità e sulle dosi usate, che non è facile rendersi conto delle condizioni che possono aver determinato, in confronto con i risultati raccolti da altre parti, una così larga messe di successi.

Nè possono trascurarsi infine le ricerche, oggi d'attualità e in vario senso molto discusse, di Gibson, Bowman e Connor (86) da un lato e di Bradford, Blashford e Wilson (87) dall'altro.

Indipendentemente gli uni dagli altri, questi autori inglesi avrebbero fornito non solo la dimostrazione sperimentale della filtrabilità del virus dell'influenza, ma ne avrebbero precisato la natura, riuscendo a coltivarlo da vari materiali influenzali (escreato, sangue, essudato pleurico, ecc.) per mezzo del metodo di Noguchi originale o modificato (Wilson). Esso è descritto presso a poco nello stesso modo dalle due parti come minutissimi corpiccioli arrotondati, coccisimili, di dimensioni oscillanti fra 0,15 e 0,5 micron, Gram-positivi, colorabili col Giemsa, anaerobi e filtrabili attraverso Berkefeld N. e V. e Maassen.

E le culture di questo virus, fino alla 2^a e perfino alla 3^a generazione, inoculate in vario modo, e in specie per via sottodurale, nelle scimmie ed anche in altri animali di laboratorio, avrebbero riprodotto uno stato morboso ed un quadro anatomo-patologico definiti come influenzali e riproducibile in serie mercè l'iniezione di organi, di sangue o di bile in altri animali.

Io non so che rapporti intercedano fra questi corpi coccoidi ed i reperti di granuli rifrangenti, fucsino-fili, Gram-negativi già descritti da alcuni autori tedeschi (v.) Angerer (88), Bindler e Prell (89), Leschke (90), nei materiali influenzali e nei loro filtrati in vario modo coltivati, reperti che non hanno trovato conferma in Germania, ove sono stati dichiarati come accidentali da autori molto autorevoli come E. Paschen (91).

E non è certo facile stabilire se i corpi coccoidi degli autori inglesi corrispondano alla vera morfologia del virus influenzale o non sieno anch'essi delle formazioni artificiali e non rappresentino, come ha di recente obiettato alle ricerche di Bradford, Blashford e Wilson I. A. Arkwright (92), che il prodotto del disfacimento di germi d'inquinazione, difficilmente evitabili in culture così complesse, o della precipitazione di sostanze proteiche.

Certo, in principio, il concetto di filtrabilità non esclude la concomitante dimostrazione, sia nell'organismo, che nel filtrato, direttamente o dopo arricchimento culturale, di elementi parassitari figurati (Sampietro) ed è ormai assai lunga la serie dei virus filtrabili che non sono ultramicroscopici, ma che possono essere in vario modo messi in

(86) « Brit. med. Journal », 14 dicembre 1918 e 22 marzo 1919.

(87) « Brit. med. Journal », 1 febbraio 1919 e 17 maggio, 1919.

(88) « Münch. med. Woch. », n. 46, 1918.

(89) « Münch. med. Woch. », n. 50, 52, 1918.

(90) « Berl. klin. Woch. », n. 1, 1919.

(91) « Deut. med. Woch. », n. 16, pag. 447, 1919.

(92) « Brit. med. Journal. », n. 3060, 23 agosto, 1919.

evidenza sotto forma di minutissimi corpiccioli, di corpuscoli elementari (poliomielite, vaiuolo, ecc. ecc.).

Voglio ricordare, fra i meno noti o meno abitualmente citati, quello del comune raffreddore, coltivato da G. B. Forster (93) col metodo di Noguchi, perchè le sue particolarità morfologiche, così come sono descritte dall'autore americano, corrispondono assai da vicino a quelle del virus influenzale degli autori inglesi.

Ma in linea di fatto, credo che le conclusioni delle ricerche di questi ultimi autori — in realtà non in tutte le loro parti persuasive e in alcune addirittura criticabili — debbano esser accolte per intanto con prudente riserbo, specie in quanto riguarda la visibilità e la morfologia del virus dell'influenza.

Comunque, anche attraverso queste esperienze, sembra fornita la dimostrazione della possibilità di riprodurre nelle scimmie inferiori, anche in serie, dei quadri morbosi d'influenza per mezzo dell'inoculazione di filtrati amicrobici di escreato influenzale o di altri materiali patologici.

Ed è ciò che per il momento interessa, perchè anche questi dati sperimentali — i meno contestabili fra le indagini degli autori in discorso — possono aggiungersi alla serie di quelli ricordati più sopra in favore del concetto della natura filtrabile del virus dell'influenza.

Dal complesso di questi elementi — l'ho già detto — io non voglio trarre conclusioni definitive, ma non credo di venir meno a quella prudente riserva che le difficoltà dell'argomento e le insidie dell'esperimento impongono, asserendo che in tema d'eziologia dell'influenza, l'ipotesi di un virus filtrabile è un'ipotesi chiarificatrice, cui non manca il conforto di ricerche sperimentali fornite d'un certo valore probativo.

E che, se quest'ipotesi non vuole fin d'ora essere accettata, il virus dell'influenza deve per lo meno catalogarsi fra gli sconosciuti.

*
*
*

Filtrabile o sconosciuto che sia, nel virus dell'influenza non si riassume tutto il problema eziologico dell'affezione.

Da oltre 25 anni a questa parte la partecipazione al processo morboso dell'influenza di svariati agenti d'infezione secondaria, accanto al bacillo di Pfeiffer, ritenuto generalmente come il *primum movens*, era annessa in maniera pressochè concorde, e anche oggi, per quanto sieno di molto cambiate le nostre idee sul *protovirus* influenzale e malgrado la ripugnanza espressa da qualche autore per il concetto d'infezioni secondarie, questa partecipazione conserva tutta la sua sinistra importanza.

Non è possibile difatti negare un definito significato patogeno ad alcune specie batteriche, quali i pneumococchi e gli streptococchi che, come vedremo, si trovano con tanta frequenza nei focolai bronco-pneumonici, negli essudati pleurici, ecc. degli influenzati, così come non è contestabile la parte spesso dominante esercitata da consimili o altre specie batteriche nell'evoluzione del processo morboso di tante altre malattie infettive e in principal modo appunto di malattie sostenute da virus filtrabili o ritenuti tali (morbillo, scarlattina, peste suina, cimurro, vaiuolo, ecc.).

(93) « Journ. of inf. Dis. », vol. 21, n. 5, 1917.

E del resto, anche all'infuori dei dati forniti dalle ricerche batteriologiche, l'intervento nelle forme patologicamente più complesse dell'influenza di altri agenti infettivi è dimostrato chiaramente da tutta una serie di fatti epidemiologici, clinici ed anatomo-patologici.

Io non posso che accennarli.

Nell'ambito dell'osservazione epidemiologica: la constatazione che non solo in questa, ma anche in altre precedenti pandemie (Bozzolo, Greenwood (94), ad una prima ondata di forme semplici e benigne, senza localizzazioni infiammatorie, seguono in maniera regolare e costante altre fasi epidemiche, in cui alle forme semplici s'aggiungono in proporzioni variabili forme con gravi localizzazioni, assai più polimorfe e maligne, non solo quantitativamente ma qualitativamente distinte dalla prime, ciò che non potrebbe esser riferito soltanto all'esaltazione del virus iniziale; il riscontro in una stessa località ed in uno stesso momento del ciclo epidemico di peculiarità cliniche, di decorso e di esiti strettamente legate a determinati aggruppamenti di persone; l'importanza profilattica, universalmente riconosciuta, della separazione, negli ospedali, delle forme semplici dalle complicate.

Nel campo clinico: la possibilità, già lumeggiata dalle osservazioni cliniche del 1889-90, di riconoscere nelle forme più complesse due fasi distinte, l'una iniziale, corrispondente alla vera influenza col suo caratteristico corteo sintomatico della durata di 3-5 giorni e l'altra in rapporto colle successioni o complicazioni morbose, fra cui sono in prima linea le manifestazioni bronco-pneumoniche, non di rado separata dalla prima da un periodo di remissione o di apiressia della durata di 1-2-3 giorni, ed abitualmente preannunciata dal sostituirsi di una più o meno spiccata leucocitosi con polinucleosi neutrofila alla costante leucopenia con linfocitosi del primo stadio.

Nel campo anatomo-patologico, infine, la notevole varietà di lesioni e di complicazioni osservabili sul comune caratteristico sfondo congestizio-emorragico del quadro influenzale, cosicchè anche nell'ambito soltanto dell'apparato respiratorio si possono distinguere e sono state distinte, a seconda del germe o dei germi associati predominanti, vari tipi di bronchite (catarrale, purulenta, pseudodifterica), vari tipi di empiema (Chauffard) (95) e vari tipi di bronco-polmonite (Mac Callum) (l. c.).

Nell'interpretazione eziopatogenetica dell'influenza dobbiamo quindi considerare da un lato l'azione di un virus primitivo, iniziale (A. Monti) (96) e dall'altro quella di uno o più virus accessori, non obbligatoriamente ma frequentemente associati, non specificamente costanti, ma suscettibili di variare, come le ricerche batteriologiche dimostrano, da regione a regione, da momento a momento e persino da caso a caso. ed anche nello stesso caso in periodi diversi della malattia.

Nell'incertezza che domina tutt'ora sulla natura e sulle proprietà biologiche e patogene del virus primitivo sarebbe certo prematura l'analisi patogenetica dei vari sintomi dell'influenza ed è tutt'altro che facile precisare quanto nel complesso quadro clinico ed anatomo-patologico di quest'affezione spetti al virus iniziale e quanto debba esser messo sul conto delle associazioni batteriche.

(94) « Brith med. Journal », p. 503, 1918.

(95) « Journal des Praticiens », 15 febbraio 1919.

(96) Riunione di Milano, 1919.

I risultati delle indagini sperimentali non possono esser utilizzati al riguardo che con molte cautele.

Il quadro, ad esempio, così semplice, essenzialmente febbrile, dell'influenza sperimentale dell'uomo, differisce assai profondamente dal grave stato patologico e anatomo-patologico — di cui fan parte, accanto a lesioni degenerative e congestizio-emorragiche di vari organi, anche una vera forma di bronco-pneumonite lobulare emorragica — descritto da Gibson, Bowman e Connor e da Bradford, Blashford, e Wilson nelle scimmie infettate colle culture o coi filtrati di materiali influenzali.

E d'altra parte delle lesioni prevalentemente vascolari, a tipo congestizio-emorragico, con manifesta elettività di localizzazione per l'apparato respiratorio e con riproduzione di sindromi emorragiche e bronco-pneumoniche, assai vicine a quelle del quadro anatomo-patologico dell'influenza, sono state ottenute coll'iniezione parenterica, nei comuni animali di laboratorio, di vari batteri — e per alcuni di essi anche coi filtrati delle culture — quali lo streptococco pleomorfo da Wiesner, lo streptococco pandemico da Segale, il diplostreptococcus viridans da Rosenow, il bacillo di Pfeiffer da Gosio, da Huntoon e Hannum (97) e da C. Roos (98) e un bacillo pseudo-influenzale da Marasini (99).

Assai più attendibili restano ancora i criteri d'ordine clinico ed anatomo-patologico, sulla guida de' quali può dirsi, in termini generici, che l'influenza nelle sue forme più pure rappresenta essenzialmente un'infezione generale, ematogena, a punto d'entrata dalle vie respiratorie superiori, con due ordini principali di manifestazioni: da un lato, la serie dei caratteristici fenomeni generali e funzionali — febbre, cefalea, dolori reumatoidi, leucopenia, ecc. — d'origine tossica, dall'altro, delle alterazioni prevalentemente vascolari (iperemiche, degenerative, emorragiche) più o meno diffuse ma d'ordinario prevalenti sulle mucose delle vie respiratorie, espressione della secondaria localizzazione o fors'anche dell'eliminazione attraverso queste vie del virus influenzale.

Per tal modo al proto-virus dell'influenza dovrebbero esser ricondotte le forme semplici, essenzialmente febbrili di quest'entità morbosa ed il primo periodo delle forme più complesse, mentre l'attività dei germi d'associazione è quasi sicuramente in giuoco non soltanto nelle molteplici successioni e complicazioni morbose, il cui carattere secondario è pressochè universalmente riconosciuto (empiemi, ascessi polmonari, otiti, meningiti flebiti, pericarditi, parotiti, ecc. ecc.), ma anche nelle manifestazioni infiammatorie dei bronchi e nelle determinazioni bronco-pneumoniche.

Il significato sinistro e la mortalità dell'influenza sono appunto essenzialmente in rapporto col non raro stabilirsi, in particolari circostanze e in determinati momenti del ciclo pandemico, di queste bronco-pneumoniti, cui peraltro, per quanto sieno l'espressione d'un'infezione mista o secondaria, spetta per sempre il significato e il nome di bronco-pneumoniti influenzali, perchè legate all'azione preparatrice del virus primitivo e perchè da esso traggono la caratteristica fisionomia clinica ed anatomo-patologica e la speciale severità.

L'esaltarsi del virus influenzale in seguito ai frequenti successivi passaggi da uomo a uomo e il conseguente accentuarsi delle sue localizzazioni a livello dell'apparato re-

(97-98) « Journal of Immunology », Baltimora, vol. 4, n. 4, 1919.

(99) « Pliclinico », S. P., n. 23, 1919.

spiratorio, da un lato, e dall'altro l'aumento, attraverso gli stessi passaggi interumani, della virulenza e della diffusibilità dei germi d'associazione, costituiscono con ogni verosimiglianza le condizioni principali — accanto ad altri possibili momenti meno facilmente valutabili — del profondo e fatale cambiamento di carattere delle pandemie influenzali, per cui alla prima semplice e benigna fase epidemica seguono abitualmente altre fasi più gravi per la maggior o minor frequenza delle forme complicate.

È una vera sovrapposizione di processi infettivi che si stabilisce, in queste forme, con un meccanismo non ancora precisato, ma in cui devono certo aver parte e la diminuzione delle resistenze locali, a livello delle vie respiratorie, e la depressione delle difese umorali e cellulari (leucopenia) dell'organismo, indotte dal virus primitivo, per modo che varie specie di germi, ospiti abituali del cavo naso-faringeo o in esso accidentalmente pervenuti, per via diretta o indiretta, sono esaltati, anche da un giuoco complesso di reciproche influenze, nella loro attività di riproduzione e di migrazione lungo le vie respiratorie, ove imprimono un carattere nettamente infiammatorio alle lesioni prevalentemente congestizie determinate dal virus influenzale e donde possono migrare attraverso ai vasi alterati nella circolazione generale dando origine a tutta una serie di complicazioni metastatiche o a dei gravi processi setticemici.

È assai significativa, nei riguardi dell'importanza patogenetica delle lesioni primitive dell'albero respiratorio, l'osservazione di Aschoff (100) dell'esatta corrispondenza del quadro anatomo-patologico e batteriologico dell'influenza con quello osservato, prima dello scoppio dell'epidemia, in soggetti avvelenati con alcuni gas asfissianti (iprite).

Mentre la constatazione, fatta da varie parti della scomparsa temporanea nel corso dell'influenza della cuti-reazione di v. Pirquet (E. Schiff (101)), Bloomfield e Mateer (102), Berliner (103)), per quanto non costante (H. Muller (104)), costituisce una assai suggestivo argomento in favore del concetto che le infezioni secondarie sieno favorite da uno strato transitorio di depressione delle difese umorali e cellulari (anergia), concetto già espresso da alcuni autori e brillantemente sviluppato da Galeotti (105).

E rappresenta insieme un interessante elemento di analogia da aggiungersi a quelli da noi e da altri già rilevati fra influenza e morbillo.

Il notevole esaltarsi della virulenza e della diffusibilità di alcuni germi d'associazione può render conto, come F. Schupfer ha giustamente sostenuto, di alcuni fatti che contrastano in apparenza coll'interpretazione eziologica e patogenetica più sopra esposta, quali la precocità delle manifestazioni bronco-pneumoniche osservata in alcuni casi a un dato momento del ciclo epidemico e l'esistenza di forme acutissime d'influenza in cui tutto il ciclo morboso si svolge o sembra svolgersi nello spazio di 1 o 2 giorni, con una grave sindrome d'infezione setticemica cui fa riscontro, al tavolo anatomico, un più o meno diffuso stato di congestione e di edema polmonare (bronco-pneumonite siero-emorragica).

(100) « Deut. med. Woch », n. 9, 1919.

(101) « Msch. f. Kinderheilk. », Bd. 15, H. 3, 1918.

(102) « Amer. Rev. of Tuberc. », vol. 3, n. 3, 1919.

(103) « Deut. med. Woch », n. 9, 1919.

(104) « Deut. med. Woch », n. 19, 1919.

(105) « Riforma Medica », n. 22, 1919.

Ed è forse in queste stesse condizioni la possibilità che alcuni di questi germi accessori da invasori secondari diventino, a un dato momento, degli invasori primitivi, riescano cioè a stabilire da soli il contagio e a determinare delle più o meno gravi infezioni delle vie respiratorie svolgentisi parallelamente, ma indipendentemente da l'influenza.

Non altrimenti nel corso della grave epidemia di bronco-pneumoniti post-morbillose da streptococchi emolitici osservata nell'inverno 1917-18 in alcuni campi militari degli Stati Uniti (Miller e Lusk (106), Small (107), Mac Callum (108), ecc. ecc.), accanto alle bronco-polmoniti post-morbillose, son state viste e descritte da varie parti delle gravi forme pneumoniche e bronco-pneumoniche sostenute dagli stessi germi in maniera, apparentemente almeno, primitiva.

*
*
*

È del più alto interesse il conoscere un po' da vicino i germi d'associazione che intervengono a complicare e ad aggravare il quadro dell'influenza, specie nei riguardi della vaccino-profilassi e della sieroterapia che, nell'inafferrabilità del virus primitivo, a buon diritto si son volte appunto contro le forme batteriche concomitanti. Si tratta, come abbiamo accennato, di germi diversi e variamente ripartiti. Fra le numerose specie batteriche descritte nel cavo naso-faringeo e nelle secrezioni bronchiali degli influenzati, parecchie non rappresentano che un reperto accidentale e non sono che l'espressione del pullulare sul terreno delle lesioni determinate dal virus primitivo od anche dai secondari della normale flora batterica delle vie aeree superiori, senza definito significato patogeno.

Ad altre invece, per quanto di rango sia secondario nella gerarchia eziologica, spetta senza dubbio, come abbiamo visto, un'effettiva azione patogena e delle più importanti e temibili, dimostrata dalla loro presenza talora in gran copia non solo nelle secrezioni bronchiali, ma nei focolai bronco-pneumonici, negli essudati pleurici, nelle ghiandole peri-bronchiali, nella milza, nel sangue e nelle complicazioni extra-polmonari.

E tra queste, oltre ai bacilli di Pfeiffer, sono da menzionare in prima linea gli streptococchi ed i pneumococchi. Questi ultimi, la cui frequenza nei focolai bronco-pneumonici era stata segnalata da tante parti durante l'influenza del 1889-90, e in Italia in special modo dal Bozzolo e da Belfanti (cfr. Belfanti (109)), son forse passati in seconda linea, nel corso della recente pandemia, di fronte alla preminente importanza assunta degli streptococchi, ma costituiscono pur sempre dei germi d'associazione abituali e degni di considerazione.

Addirittura dominanti, come abbiamo visto, in alcune località, per lo meno in alcuni periodi del ciclo epidemico, i pneumococchi sono difatti tutt'altro che rari anche nei focolai in cui prevalgono gli streptococchi, in una intima associazione con questi e talora coi b. di Pfeiffer, che, meglio che colle culture, può esser messa in evidenza coll'innesto nel topolino dell'escreato o del succo bronco-pneumonico.

Con queste modalità a Torino, ove la larga partecipazione degli streptococchi

(106, 107, 108) « J. A. M. A. », 31 agosto 1918.

(109) « Policlinico », S. P., 1919.

emolitici al processo bronco-pneumonico dell'influenza fu da me stabilita fin dall'inizio della seconda ondata epidemica (agosto 1918), l'associazione del classico pneumococco di Talamon-Fränkell e degli streptococchi emolitici fu messa in evidenza in circa il 50 % dei casi.

Risultati sotto vari aspetti interessanti ha fornito ad una serie di autori, specialmente americani, l'applicazione allo studio dei pneumococchi grippali dei metodi e dei criteri di classificazione sierologica preconizzati e largamente usati in questi ultimi tempi da alcuni ricercatori (Cole, Dochez, Avery, Chickering) dell'Istituto Rockefeller di Chicago, i quali hanno diviso, com'è noto, il gruppo dei pneumococchi, in gran parte morfologicamente e culturalmente identici (solo il pneumococco III corrispondente al pneumococcus mucosus o streptococcus mucosus si differenzia anche per proprietà morfologiche e culturali), in 4 tipi fondamentali (I - II - III - IV), in rapporto al vario modo di comportarsi di fronte ad alcuni sieri immuni campioni, agglutinanti e precipitanti (cfr. A. Ascoli. (110)).

È stato stabilito cioè in maniera pressochè concorde che fra i pneumococchi delle bronco-pneumoniti grippali figurano assai raramente quelli di tipo I e II - che rappresentano, almeno negli Stati Uniti, gli agenti abituali delle pneumoniti primitive e che solo eccezionalmente si rinvenivano nella bocca di soggetti sani che non siano convalescenti o non siano stati in intimo contatto coi pneumonici - mentre prevalgono di gran lunga, fino a raggiungere la percentuale dell'85 % (L. S. Medalia (111)), i pneumococchi di tipo IV, un gruppo un po' eterogeneo di germi, cui sono ascritti d'ordinario tutti i ceppi di pneumococco che non si comportano sierologicamente come i primi 3 e cui appartengono i pneumococchi ospiti saprofitici della bocca normale.

I pneumococchi di tipo III (*pneumococcus mucosus*) anch'essi ospiti abituali della bocca umana, la cui presenza fu rilevata in alcuni casi di bronco-pneumonite influenzale da S. Belfanti, figurano nelle statistiche americane con cifre alquanto diverse, ma sempre notevolmente inferiori a quelle dei pneumococchi di tipo IV.

Si riafferma dunque, attraverso queste ricerche, l'origine prevalentemente autogena, nel corso dell'influenza, delle infezioni pneumococciche così come d'origine autogena - da microrganismi ospiti abituali o accidentali dell'organismo - sono in un primo tempo almeno del ciclo epidemico altre infezioni secondarie ed in genere di tutte le infezioni che intervengono con maggiore o minore regolarità nell'evoluzione di tante altre malattie da virus filtrabili o sconosciuti. È facile intendere come in prosieguo di tempo, aumentando di virulenza e di diffusibilità, questi stessi microrganismi possano diventare a loro volta sorgenti di contagio e d'infezione esogene.

L'importanza degli streptococchi nella produzione delle più gravi complicazioni, già rilevata da varie parti, e in Italia da Lucatello e da altri, nel corso della pandemia dell'89-90, è diventata, come dicevo, preminente attraverso le ricerche di questi ultimi tempi, le quali hanno dimostrato nella maggior parte dei focolai d'Europa e dell'America una ricchissima flora streptococcica, associata o meno ad altri microrganismi, nei prodotti morbosi della quasi totalità delle forme più gravi d'influenza.

E fra gli streptococchi, il più sinistro significato spetta senza dubbio a quelli del

(110) « Biochimica e Terapia Sper. », n. 1, 1919.

(111) « Boston Med. and Surg. Journal », n. 12, 1919.

gruppo *streptococcus haemoliticus*, di gran lunga prevalenti e assai diffusi, in tempi di pandemia, secondo gli autori americani, anche nella gola di soggetti normali (portatori), ove sarebbero per contro relativamente rari e confinati nelle cripte tonsillari in tempi ordinari.

Gli streptococchi del gruppo viridans, assai meno virulenti ed ospiti saprofitici della bocca, non sono stati difatti rinvenuti che piuttosto raramente, all'infuori delle secrezioni bronchiali, nel succo polmonare, nelle pleure, ecc. degli ammalati d'influenza.

Su questo punto l'accordo degli autori può dirsi completo ed io non credo di dovermi fermare più oltre. Una questione d'interesse scientifico e pratico non indifferente, che l'importanza assunta dagli streptococchi come fattori di gravi infezioni delle vie respiratorie secondarie al morbillo e all'influenza ha reso oggi di viva attualità, è quella della molteplicità o meno dei ceppi compresi nelle due specie dello *streptococcus viridans* e dello *streptococcus haemoliticus*, in cui da tempo (1903), per opera di Schottmüller (112), fu separato il gruppo dello *streptococcus pyogenes*.

È una questione che si ricollega a quella di ordine più generale, assai controversa e difficile, della sistemazione degli streptococchi ed io non posso non accennarvi, per quanto solo limitatamente al gruppo degli streptococchi emolitici, senza dubbio il più importante per la patologia dell'influenza in specie e della patologia umana in genere.

In realtà, le ricerche compiute durante l'ultima epidemia hanno contribuito validamente a riaffermare il concetto della molteplicità degli streptococchi emolitici, concetto cui, ancora più che l'applicazione dei criteri morfologici, culturali e biochimici, sembra destinata a dare una solida base lo studio sistematico delle proprietà biologiche ed antigeniche dei vari ceppi.

Sulla guida dei classici criteri di classificazione, i risultati più netti sono stati raccolti a Genova da M. Segale (l. c.), che col mezzo del sangue glucosato con bile ha isolato specie dal sangue, dalle ghiandole ascellari e dal liquido cefalo-rachidiano di individui morti d'influenza una nuova specie o varietà di streptococco emolitico (*streptococco pandemico*) con spiccate caratteristiche d'individualità (113) e le cui indagini, integrate da una serie di ricerche sperimentali sul potere patogeno esercitato da questo microrganismo e dalle sue tossine negli animali di laboratorio, costituiscono senza dubbio un'interessante conquista del testè passato ed agitato periodo epidemico.

Per quanto sia difficile precisare attraverso le indicazioni spesso sommarie della letteratura la diffusione assunta nel corso della recente pandemia da questo germe è tuttavia probabile che ad esso sieno riconducibili alcune varietà di diplostreptococchi emolitici segnalate, per quanto assai incompletamente definite, da altre parti (Paleani (114), Gaté e Dechosal (115), ecc.).

(112) « Deut. med. Woch », p. 849, 1903.

(113) Elementi singoli allungati con faccia combaciante appianata, non crescono in mezzi ordinari di cultura (brodo, agar), non coagulano il latte, ecc. ecc. Comportamento verso gli idrati di carbonio corrispondente a quello degli streptococchi emolitici, salvo che per il saccarosio, che non è fermentato.

(114) « Policlinico », S. P., n. 47, 1918.

(115) « Journ. de Phys. et de Pat. génér. », t. 18, n. 2, 1919.

Ma all'infuori dello streptococco pandemico e prescindendo da alcune morfologie diplostreptococciche (capsula), da qualche autore considerate come varietà intermedie tra il gruppo streptococcico e pneumococcico, che non rappresentano con ogni verosimiglianza che il prodotto della commistione, assai frequente e difficilmente separabile, di streptococchi e di pneumococchi, la serie degli streptococchi e diplostreptococchi emolitici descritti da tante parti, specie nei prodotti morbosi degli influenzati, non presentano, come l'esame attento delle pubblicazioni meglio documentate dimostra, variazioni di proprietà patogene, culturali o morfologiche (un certo polimorfismo dei singoli elementi batterici e la loro disposizione a coppie nelle catene appartengono anche ai più classici streptococchi) d'importanza essenziale.

Sono comuni a questo gruppo di germi i caratteri fondamentali oggi concordemente riconosciuti di pertinenza del gruppo streptococcico, quali le caratteristiche modalità di sviluppo in brodo, la coagulazione più o meno pronta del latte, l'assenza di potere fermentativo di fronte all'inulina, l'insolubilità nella bile, la resistenza a determinate soluzioni di cloridrato di optochina (v. Wiesner, Cavara (116), ecc.), cosicchè la loro differenziazione in vari tipi apparisce assai meno giustificata.

Nell'ambito di questi caratteri, alcuni autori americani, sulla guida di Smith e Brown (l. c.) parlano spesso di streptococchi tipo Alfa e tipo Beta, questi ultimi di gran lunga prevalenti nelle broncopolmoniti post-morbillose e influenzali e caratterizzati essenzialmente da una netta e larga zona di emolisi nelle piastre di agar-sangue; ma non è chi non veda l'insufficienza di una divisione fondata più che altro su variazioni quantitative del potere emolitico.

Un criterio differenziale di valore alquanto maggiore può forse essere trovato, nell'orbità di questi streptococchi emolitici, nel diverso potere fermentativo di fronte ad alcuni carboidrati e, precisamente, di fronte alla mannite, che è attaccata solo da alcuni stipiti (v. Wiesner, Bernhardt) e al saccarosio che, viceversa, è risparmiato soltanto da alcuni altri (Blanton e Irons (117), Micheli e Satta, Abrahms, Hallows e French (118)).

Ma certo anche in questo campo, come per altri gruppi di microrganismi, i criteri differenziali più promettenti paiono esser, come dicevo, quelli d'ordine biologico. Parlano in questo senso alcune recenti ricerche di autori americani, che hanno ripreso su larga scala i tentativi di differenziazione biologica degli streptococchi già da varie parti compiuti per il passato senza grande successo, ed in special modo le metodiche indagini di Hamilton e Havens (119) e quelle istituite nell'Istituto Rockefeller da Dochez, Avery e Lancefield (120) su centinaia di stipiti di streptococchi emolitici di varia origine umana.

Ne è affermata concordemente la possibilità di distinguere in alcuni tipi sierologicamente ben definiti (agglutinazione, deviazione del complemento) la grande maggio-

(116) « Policlinico », M., f. 6, 1919.

(117) « J. A. M. A. », vol. 71, n. 24, 1918.

(118) « Lancet », 4 gennaio 1919.

(119) « J. A. M. A. », vol. 72, n. 4, 1919.

(120) « Journ. of exp. Med. », vol. 30, n. 3, 1919.

ranza di questi germi, per quanto in gran parte morfologicamente e culturalmente uguali.

Le ricerche, specialmente, degli autori dell'Istituto Rockefeller, che son riusciti, lavando a più riprese gli streptococchi con acqua distillata e sospendendoli in mezzi privi di cloruro sodico, a superare l'ostacolo della spontanea precipitazione granulare, hanno condotto al raggruppamento della maggior parte dei ceppi isolati (68 %, il 32 % è rimasto non classificabile) in quattro diversi tipi di streptococco emolitico, designati S 3, S 23, S 60, S 84, sulla base del diverso modo di comportarsi, nei riguardi dell'agglutinazione, di fronte ad alcuni campioni di sieri immuni di capra.

Interessante l'osservazione che i ceppi del tipo S 60 attaccano la mannite, che non è fermentata dagli altri.

Ugualmente nette e concordi sono, nelle ricerche dei due gruppi di autori americani — in corrispondenza del resto con quanto era già stato dimostrato da altre osservazioni sperimentali e di recente anche da Tizzoni e Vernoni (l. c.) — le differenze relative alle proprietà antigene dei vari tipi di streptococco.

Gli animali immunizzati con gli stipiti di un determinato tipo non sono protetti che di fronte agli stipiti omologhi ed i rispettivi sieri immuni non difendono altri animali che dall'infezione con ceppi dello stesso gruppo, non da quella di ceppi sierologicamente differenti. Si ripetono così, esattamente, le condizioni già stabilite per i pneumococchi ed altri gruppi batterici, condizioni che non scuotono le basi dottrinali e sperimentali della vaccinazione preventiva e della sieroterapia, ma valgono a precisarne le modalità di applicazione e ad esprimere nello stesso tempo le difficoltà di realizzazione.

Ed è senza dubbio in questa stretta specificità dell'immunità vaccinale e degli anticorpi sieroterapici, da un lato, e dall'altro in questa molteplicità di entità biologiche comprese in uno stesso gruppo di germi morfologicamente e culturalmente uguali uno dei più importanti fattori, non dirò del fallimento, ma certo della scarsa e non decisiva efficienza dimostrata nel corso della pandemia sia dalle vaccinazioni preventive con vaccini a base dei principali agenti d'infezioni secondarie (bacillo di Pfeiffer, pneumococchi, streptococchi), sia dalla sieroterapia con sieri immuni specifici, che, all'atto pratico, non sono apparsi generalmente superiori, come effetto terapeutico, ai sieri non specifici ed allo stesso siero normale di cavallo.

Un altro fattore è certo nella molteplicità e nella variabilità locale e individuale delle specie batteriche d'associazione.

Coi bacilli di Pfeiffer, i pneumococchi e gli streptococchi non è chiusa difatti la serie delle specie batteriche, cui il virus iniziale può aprir la porta.

Altre ancora (indipendentemente o più spesso variamente combinate con questo o quello dei germi finora passati in rassegna) possono essere in giuoco, alcune con diffusione piuttosto regionale e circoscritta, come il micrococco metatetrageno (Saccone), il meningococco di Weichselbaum (Fletcher (121), altre come reperto di complicazioni piuttosto eccezionali, come il bacillo difterico (Hannemann (122), ecc.), altre

(121) « Lancet », 18 gennaio 1919.

(122) « Deut. med. Woch. », n. 9, 1919.

ancora, come lo stafilococco piogeno aureo, con più larga diffusione e frequenza, ma d'ordinario in rapporto con fasi alquanto tardive della broncopolmonite influenzale (formazione di ascessi), espressione forse di un'infezione terziaria o quaternaria, ecc. ecc.),

È tutta una flora complessa e mutevole da luogo a luogo, da momento a momento in dipendenza di mutevoli circostanze (portatori, contagio, ecc.) ed è in questa complessità e variabilità la migliore dimostrazione dell'esistenza di un virus primitivo, filtrabile o sconosciuto che sia.

Perchè l'incontestabile unità fondamentale del processo dell'influenza è riposta soltanto nel concetto di questo virus primitivo, capace di mettere in giuoco l'attività latente di una schiera di microrganismi, ospiti ordinari o accidentali delle mucose delle vie respiratorie superiori.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
dirette dal prof. QUEIROLO

Infezioni meningococciche a manifestazioni non abituali

per il dott. ALDO BOLAFFI, assistente.

Nel 1916, riferendo sul « Policlinico » sopra un caso di meningite cerebro-spinale ad inizio morbilliforme, mettevo in guardia contro la possibilità che, specialmente col concorso di propizie condizini oepidemiologiche, tale sindrome venisse interpretata come vero morbillo.

Ora riprendo a richiamare l'attenzione sulle meno banali manifestazioni delle infezioni meningococciche, pubblicando alcune osservazioni che io ho scelte tra quelle che ho potuto fare in questi anni, prima perchè addetto al reparto di malattie infettive di questa Clinica, poi perchè direttore di un laboratorio batteriologico della 1^a Armata.

1^o) *Meningite cerebro-spinale a formula puramente linfocitaria del liquido cefalo-rachidiano. Evoluzione cachettizzante della malattia: difficoltà di differenziare alcune meningiti meningococciche a decorso protratto dalle meningiti tubercolari.*

Una bambina di cinque anni, poco florida e spesso sofferente per ripetute angine, viene accolta nella sezione infettivi per sospetto di meningite

L'ammalata era, da circa dieci giorni, affetta da elevate febbri remittenti accompagnate da disturbi gastro-enterici (dolori addominali, diarrea, e, nel primo giorno, vomito) le quali furono considerate di origine intestinale, finchè la constatazione di una certa rigidità della nuca e la comparsa di un lieve strabismo fecero pensare ad un processo meningeo. L'esame obbiettivo dimostrò:

Note di rachitismo, deperimento, manifestazioni eczematose cutanee, ipertrofia delle tonsille palatina e faringea, numerose glandole linfatiche cervicali; nulla da parte

(1) Sezione pratica, pag. 1279, anno XXIII.

dei visceri toraco-addominali ad eccezione di un moderato aumento dell'area di ottusità splenica.

Reazione dolorosa ai tentativi di flessione del capo, liberi i movimenti di lateralità; deviazione verso l'interno del bulbo oculare destro, pupille normali e normalmente reagenti leggero Kernig, iperestesia cutanea, senso di freddo, riflessi patellari non provocabili.

Temperatura 39°; pulsazioni 120; respirazioni 32.

Con la puntura lombare furono estratti circa 35 cm.³ di liquido opalescente, biancastro. — Alla estrazione del liquor seguì la iniezione endorachidea di circa 30 cm.³ di siero antimeningococcico.

L'esame microscopico del liquido estratto, vi dimostrò la presenza di un grande numero di linfociti piccoli — in tutto simili a quelli del sangue — e di eccezionali polinucleari; inoltre nel liquor si trovava una enorme quantità di germi meningococciformi a sede per lo più extracellulare; però varie coppie erano anche contenute nell'interno del protoplasma e perfino dei nuclei dei linfociti.

La cultura del liquor in agar-ascite confermò che i germi contenuti appartenevano al gruppo dei meningococchi (non potei stabilire se si trattava di meningococchi o parameningococchi, poichè in quel tempo non possedevo i sieri agglutinanti necessari a tali diagnosi differenziali).

Nei giorni seguenti fu possibile estrarre per altre tre volte, ogni 36 ore circa, il liquor; questo appariva sempre più limpido ed al microscopio risultava contenere un aumentato numero di polinucleari; però continuavano, e di gran lunga, a prevalere i linfociti piccoli. I meningococchi erano in diminuzione, ma la loro presenza fu sempre constatabile anche al solo esame bacterioscopico: il liquor fuoriusciva con difficoltà sempre maggiore, tanto che per raccoglierne ad ogni intervento 20-25 cm.³ furono necessarie varie punture alcune delle quali a vuoto.

In seguito fu peggio ancora, perchè esse non dettero più esito a liquido; solo in ventiseiesima giornata riebbi una puntura lombare positiva; il liquido era quasi completamente limpido e conteneva linfociti e polinucleari in proporzione pressochè eguale e molti grandi mononucleari; seminato in agar-ascite dette sviluppo a diverse colonie di meningococchi: anche in seguito con qualche altra puntura potei fare defluire del liquor.

Ma ormai era troppo tardi: la febbre che non era stata influenzata dalle prime iniezioni di siero cedette e subentrò apiressia mentre i fenomeni di irritazione spinale rimanevano invariati; alla primitiva agitazione si sostituirono depressione ed apatia; si manifestò e progredì lo spaventoso dimagrimento che caratterizza la forma cachettizzante della meningite cerebro-spinale. La sua evoluzione non poté essere arrestata nè dalla somministrazione sottocutanea di siero, nè dalle poche e scarse iniezioni endorachidee che praticai ogniquale volta dalla puntura lombare defluì del liquor.

La morte avvenne per broncopolmonite in 67 giornata di malattia quando la bambina aveva già assunto l'aspetto di una piccola mummia.

Alla *autopsia* non fu riscontrata alcuna alterazione degli organi toraco-addominali ad eccezione di una diffusa bronchite purulenta e di focolai broncopneumonici disseminati: Per quanto concerne il sistema nervoso fu constatato quanto segue: Senso di aumentata consistenza del tessuto encefalico e midollare; evidente inspessimento delle meningi molli cerebro-spinali con qualche residuo di denso essudato purulento all'intorno del chiasma ed in corrispondenza della superficie inferiore del verme; ventricoli poco dilatati, ma contenenti un po' di liquido torbido e dal quale venne coltivato il meningococco.

Avendo la spiccata linfocitosi del liquor suscitato il sospetto che la infezione meningococcica potesse essersi sovrapposta ad una meningite tubercolare fu inoculato sotto la cute di una cavia un po' del centrifugato del liquor defluito da una delle prime punture lombari, ma con esito negativo.

Questa osservazione è un tipico esempio di quelle meningiti cerebro-spinali le quali, con ogni probabilità, passano alla forma protratta cachettizzante, perchè, essendosi iniziate con manifestazioni frustre sono state tardivamente riconosciute e tardivamente curate: E non solo tardivamente, ma anche insufficientemente, giacchè le

aderenze che spesso in questi casi si istituiscono lungo il canale rachideo e specialmente in corrispondenza della coda equina impediscono o per lo meno limitano la sottrazione del liquido cefalo-rachidiano. Ed in tal caso la prognosi diventa assai più grave; infatti non solo viene a mancare l'importantissimo fattore curativo che è rappresentato dal parziale svuotamento del canale rachideo, ma anche viene resa inapplicabile la siero-terapia endorachidea, poichè chi volesse iniettare il siero senza avere precedentemente estratta una quantità almeno corrispondente di liquor esporrebbe a gravi rischi i pazienti.

Quando dunque non si riesce a far defluire il liquor, oppure quando se ne ottiene una quantità troppo scarsa si insista nelle punture lombari variandone la sede, la direzione e la profondità, prima di abbandonare o di rimandare il trattamento. Talvolta la vita dell'ammalato dipende dalla pertinacia con la quale si cerca di ottenere il deflusso del liquor.

Ma a parte ciò, il maggior interesse dell'osservazione è dato dal comportamento citologico del liquido cefalo-rachidiano.

Com'è noto, durante il periodo acuto della meningite meningococcica il liquor contiene, salvo le più rare eccezioni, una quantità fortissima di leucociti polinucleari. Questo reperto è tanto caratteristico, che, quando in tempo di epidemia ci si imbatte in esso, anche se non si trovano microscopicamente meningococchi, si deve ritenere come estremamente probabile che la meningite sia di natura meningococcica, a meno che speciali dati clinici non facciano sospettare altra eziologia.

Invece formule fondamentalmente mononucleari del liquor si riscontrano nelle seguenti circostanze:

- 1°) proprio all'inizio della meningite;
- 2°) quando questa si avvia a guarigione;
- 3°) nelle forme cronicizzanti della meningite cerebro-spinale.

Più specificamente:

Netter e Debrè asseriscono che il liquor durante le prime 24 ore della meningite cerebro-spinale è limpido, contiene prevalentemente od esclusivamente mononucleari ed un grande numero di meningococchi extracellulari; successivamente subentra l'esudazione polinucleare ed il liquor assume carattere purulento.

Allorquando l'infezione meningea comincia a regredire ed il processo si avvia a guarigione, parallelamente al miglioramento delle manifestazioni cliniche, si verificano modificazioni quantitative e qualitative del contenuto del liquor, cioè disparizione dei meningococchi; diminuzione progressiva del numero totale delle cellule contenute nel liquor — da ciò il suo schiarimento —; sostituzione di una formola citologica fondamentalmente mononucleare alla formola squisitamente polinucleare del periodo acuto.

Anche quando le meningiti cerebro-spinali protraendosi assumono andamento cronico non è infrequente constatare che il liquor presenta caratteri analoghi a quelli che si osservano nel caso precedente. Esso cioè è sufficientemente e talvolta molto limpido, bacterioscopicamente e talvolta anche culturalmente privo di meningococchi e con formola assolutamente mononucleare o più frequentemente mista con prevalenza di mononucleari e di linfociti.

È evidente che il reperto che io ho riscontrato nel caso surriferito non può essere

ascritto ad alcuna delle tre categorie per la fase della malattia durante la quale è stato constatato (non fase iniziale, non fase di regressione della malattia come è dimostrata anche dalla coesistenza di una enorme quantità di meningococchi) e per la purezza ed abbondanza — il liquido ne è stato intorbidato — dalla linfocitosi.

Credo inutile indurmi a discutere sulla possibile causa della anormale reazione cellulare del liquor, o se lo sviluppo, eccezionalmene rigoglioso e per lo più extracellulare dei meningococchi, possa essere stato conseguenza della povertà del liquor in leucociti polinucleari. Preferisco spendere qualche parola, sopra un argomento che si connette con quello dei liquidi cefalo-rachidiani meningococcici a formula mononucleare: voglio accennare alle somiglianze che possono intercedere tra meningiti meningococciche a decorso protratto e meningiti tubercolari.

Allorchè le meningiti meningococciche cronicizzano esse possono assumere caratteri analoghi a quelli delle meningiti tubercolari, perchè liquor e sintomatologia clinica subiscono modificazioni in tale senso.

Ho già detto quello che può succedere del liquor: esso si chiarifica e può anche diventare (soprattutto nelle forme idrocefaliche) limpido; alla formula polinucleare del periodo acuto, mentre i meningococchi scompaiono, possono subentrare formule miste (polinucleari, mononucleari grandi, linfociti, cellule endoteliodi), formule essenzialmente mononucleari, oppure anche formule linfocitiche. Dunque i caratteri del liquor possono diventare molto simili a quelli della meningite tubercolare, tanto più che la regola secondo la quale i liquidi cefalorachidiani tubercolari sono esclusivamente linfocitici soffre numerose eccezioni, ma spesso vi si trovano anche numerosi polinucleari.

In quanto alla sintomatologia essa si modifica dando luogo ad una sindrome che corrisponde a quella della meningite tubercolare.

Non più il buono stato di nutrizione che si riscontra nei soggetti colpiti da una malattia infettiva acuta, ma grave e talvolta estremo deperimento; non intelligenza sveglia, ma abbattimento ed apatia; scomparsa delle manifestazioni (eventuali esantemi ed, importantissimo per la frequenza herpes) che possono essere frequentati nei primi giorni delle meningiti meningococciche; presenza infine di sintomi di alterata innervazione dei muscoli mimici, dell'occhio ecc.

Quindi la diagnosi differenziale tra meningite meningococcica a decorso protratto e meningite tubercolare può presentare difficoltà gravissime, talora insuperabili, anche ricorrendo all'esame citologico e bacterioscopico del liquor, specialmente se non è sufficientemente noto il modo col quale la malattia si è iniziata.

A scopo di differenziazione potranno essere utilizzati i seguenti criteri, i quali hanno tutti, bene inteso, valore relativo.

1° L'inizio brusco, seguito da vomito che più non si ripete, e specialmente le eruzioni sono argomenti in favore della origine meningococcica.

Il fatto che negli ammalati non è dimostrabile alcuna altra lesione tubercolare non ha valore contro la eventualità della origine tubercolare della meningite. Le meningiti tubercolari sono spesso, infatti, secondarie a focolai tubercolari molto circoscritti, e semeiologicamente non rivelabili (tubercolosi delle glandole tracheo-bronchiali, focolai obsoleti di altri organi, ecc.).

2° Depone in favore della origine meningococcica e precisamente della forma cachettizzante l'apiressia talvolta interrotta ogni qualche giorno, da considerevoli eleva-

zioni termiche ed accompagnata da evidenti sintomi meningei e da impressionante dimagrimento. Altri tipi febbrili non hanno valore differenziale.

3° Caratteri citologici del liquor :

Liquido limpidissimo a formula nettamente linfocitaria depone per la meningite tubercolare e molto più raramente per la forma cronica, semmai idrocefalica, della meningite meningococcica. Liquido limpido o leggermente opalescente a formula mista ma con prevalenza di mononucleari può essere esponente tanto di una meningite tubercolare quanto di una meningite meningococcica. Sarà tanto più probabile la natura meningococcica quanto più il liquido sarà corpuscolato.

(Aggiungo che liquor limpido a formula polinucleare può riscontrarsi, sebbene raramente, anche nelle meningiti tubercolari, specialmente se decorrenti acutamente; ma che se l'essudazione polinucleare è così abbondante, da intorbidire anche leggermente il liquor deve trattarsi di meningite batterica).

È ben chiaro che, essendo così scarsi e così incerti i caratteri differenziali tra meningiti meningococciche subacute o croniche e meningiti tubercolari, in diversi casi la diagnosi può rimanere dubbia, anche se si applicano tutti i criteri utilizzabili.

È quindi importante in questi casi indagare direttamente la causa delle meningiti, sia ricercando i bacilli tubercolari nel liquor o con l'esame oftalmoscopico i tubercoli nella corioide, sia seminando, anche ripetutamente se occorre, il centrifugato del liquor nei terreni di elezione per il meningococco e specialmente nell'agar liquido-ascitico.

Di solito si ricorre a quest'ultimo metodo che è, in pratica, il più facilmente applicabile. Esso potrà mostrarsi insufficiente in quei casi nei quali il meningococco è durevolmente scomparso dal liquido cerebro-spinale o, (se si sono istituite aderenze lungo il canale rachideo), dal tratto di canale rachideo che può essere svuotato con la puntura; ma in altri casi darà risultati positivi.

Questi pochi richiami mi sono stati suggeriti dalla constatazione che, mentre sono bene conosciuti i sintomi e i caratteri del liquor delle classiche forme cerebro-spinali acute, meno noti sono i cambiamenti che l'una e gli altri subiscono quando le meningiti assumono andamento cronico.

In conseguenza di ciò accade spesso che, quando le meningiti cerebro-spinali prolungandosi cessano di avere i ben conosciuti caratteri della forma acuta ed assumono quelli assai differenti della forma cronica, non si pensi alla possibilità della loro origine meningococcica e si considerino senz'altro come tubercolari.

In tale errore avrebbero potuto indurre due casi di meningite che vidi nella primavera del 1916 e che possedevano ambedue i seguenti caratteri :

Inizio della malattia oltre un mese prima della ammissione delle ammalate in clinica ; provenienza da zone nelle quali precedentemente si erano verificati alcuni casi di meningiti cerebro-spinali : comparsa durante il decorso delle meningiti di segni di ipertonia dei muscoli della colonna vertebrale e degli arti inferiori, liquidi limpidi ma iridescenti perchè contenenti in sospensione una quantità grandissima di minime particelle appena percettibili; formula citologica costituita circa in parti eguali da polinucleari e da mononucleari, specialmente linfociti.

Sono rimasto a lungo assai perplesso se questi due casi fossero di origine meningococcica o di origine tubercolare.

Ma in una delle due ammalate potei stabilire la natura meningococcica della menin-

gite seminando ripetutamente il sedimento del liquor in agar-liquido ascitico, poichè dalla terza semina si svilupparono alcune colonie di meningococco; l'ammalata morì malgrado una intensa cura sieroterapica.

Anche l'altro caso terminò con la morte. In questo caso le culture fatte col liquor ottenuto mediante la puntura lombare rimasero sempre negative; d'altra parte la inoculazione del centrifugato del liquor a due cavie fu senza effetto, e l'esame macro e microscopico del cervello non dimostrò l'esistenza di tubercoli nella leptomeninge.

È evidente che in base a questi dati non si può affermare la natura meningococcica della meningite; però tale natura appare assai probabile, specialmente se si considera che l'ammalata proveniva da una zona nella quale si erano verificati vari casi di meningite cerebro-spinale.

Forse avrei potuto avere qualche luce intorno alla origine di questo caso se avessi applicata la prova della agglutinazione dei meningococchi col siero dell'ammalata e la reazione di precipitazione tra il liquor dell'ammalata e siero antimeningococcico precipitante.

Ma allora non ebbi occasione di eseguire queste ricerche.

II) *Setticemia meningococcica con localizzazioni cutanee e probabilmente polmonari, ma senza meningite.*

Si è trattato di un giovane soldato il quale nel febbraio del 1917 è stato ricoverato nell'O. C. 0,05 per bronchite accompagnata da febbre.

Dopo pochissimi giorni di degenza la febbre divenne altissima e si mantenne intorno a 40° per due o tre giorni, in capo ai quali avvenne la morte.

Un giorno o due prima della morte il tronco e gli arti si erano coperti di numerose petecchie alcune delle quali ampie quasi quanto una moneta da un soldo.

Fu ordinata l'autopsia allo scopo di chiarire la natura della infezione — poichè di infezione doveva trattarsi — che aveva determinata la violenta malattia.

Alla necropsia fu riscontrato quanto segue:

Intensa iperemia delle meningi encefaliche e della sostanza cerebrale; le meningi apparivano del resto lucide, sottili e trasparenti, i ventricoli non erano dilatati ed il liquido contenuto in essi appariva limpido.

Congestione dei due polmoni e disseminazione, nel parenchima loro, di focolai emorragici grandi quanto una nocciuola, che macroscopicamente furono giudicati nodi di broncopolmonite emorragica.

Moderato tumore acuto di milza.

Leggero ingrossamento e congestione delle glandole linfatiche di vari gruppi. Aspetto torbido e congestione del fegato e dei reni.

Qualche ecchimosi sottoepicardica e sottopleurica.

Null'altro che deviasse dalla norma.

Le ricerche microscopiche e culturali fatte in gran numero e con i principali terreni, compresi siero di Löffler ed a gar-sangue, sulla milza, sul fegato, sui reni e sul liquido dei ventricoli cerebrali, riuscirono completamente negative.

La causa della malattia rimaneva perciò sconosciuta; ma essa apparve chiara quando esaminai preparati istologici di cute escissa in corrispondenza delle petecchie: Allora nel lume dei più sottili capillari del derma e nell'interno delle fessure linfatiche perivascolari contigue alle emorragie trovai moltissime forme meningococciche gram-negative.

Queste in parte erano extracellulari, in parte incluse, talvolta in gran numero, nell'interno dei leucociti e di altre cellule infiammatorie che circondavano i vasellini terminali cutanei ed occupavano in gran numero le fessure linfatiche del derma costituendo un vero infiltrato.

Reperto bacterioscopicamente analogo si ebbe dalle sezioni comprendenti qualche focolaio emorragico polmonare.

Invece altri organi come encefalo, reni (e furono particolarmente osservati i glomeruli), milza e fegato apparvero privi di germi. Solo dopo avere osservati, per ore ed ore, molti preparati riuscii a scoprire una coppia di cocci ben conservata in una cellula del Kupfer del fegato, e due o tre coppie appena riconoscibili, ridotte allo stato di ombre, in qualche endotelio della milza o dei glomeruli renali.

Sebbene i tentativi di isolare culturalmente l'agente della malattia sieno riusciti vani e quindi non sia stata possibile la rigorosa identificazione dei germi indovati nelle petecchie, tuttavia mi pare si possa ritenere per sicuro che si è trattato di germi appartenenti al gruppo dei meningococchi.

Di ciò è prova la esistenza di batteri con i caratteri morfologici, tintoriali e di sede (spesso intracellulari) dei meningococchi in un soggetto il quale ha presentata una sindrome che si riscontra molto frequentemente nelle meningococcemie, sieno esse accompagnate oppure no da localizzazioni meningeae.

Inoltre col concetto di una infezione meningococcica armonizza molto bene il fatto che le culture eseguite dai visceri del cadavere sono rimaste sterili.

Ciò avviene molto spesso nelle meningococcemie. Consultando i lavori di Pizzini e Raffaelli (i quali hanno copiosamente documentata l'importanza della setticemia meningococcica nel corso delle meningiti cerebro-spinali) ci si accorge come questi ricercatori abbiano facilmente ottenuto sviluppo del meningococco coltivando il sangue dei malati, non quello dei cadaveri.

Io pure ho fatta qualche osservazione simile, ed ho anche veduto come in questi casi, nei quali cioè non riuscivo ad isolare meningococchi dalla milza dei cadaveri, le culture fossero ancora positive seminando pus delle meningi o dei ventricoli cerebrali.

Dunque i meningococchi contenuti in organi come milza, fegato ecc. sono nel cadavere meno facilmente coltivabili (sia per il loro scarso numero, sia anche probabilmente per l'azione litica che su essi esercita il tessuto degli organi stessi) di quelli contenuti nelle localizzazioni meningococciche.

È quindi buona tecnica di prelevare nei cadaveri, sospetti di infezione meningococcica e presentanti localizzazioni (meningiti, endocarditi, artriti, focolai emorragici, ecc.) della infezione, il materiale dalle localizzazioni oltre che dalla milza.

E probabilmente nel mio caso le culture sarebbero riuscite positive se avessi pensato ad eseguirle adoperando come materiale di cultura l'essudato emorragico delle petecchie.

L'interesse di questa non frequente osservazione — dico non frequente, perchè le meningococcemie non accompagnate da meningiti sono rare — poggia sul gran numero di meningococchi localizzati, sia extra che intracellularmente, nelle terminazioni dei vasellini cutanei e negli spazi connettivali contigui. Tale evidentissimo reperto avrebbe probabilmente permesso di stabilire, anche durante la vita, la natura della infezione se, previa scarificazione delle petecchie, si fossero eseguiti preparati batterioscopici dell'essudato emorragico contenuto nel loro spessore.

Appunto così consigliano di fare Netter e Salanier i quali hanno con tale mezzo constatato in cinque casi di porpora meningococcica su sette, l'esistenza di meningococchi in corrispondenza delle petecchie.

La nozione che i meningococchi possono localizzarsi in gran numero nella cute è di data assai recente. Infatti oltre alle cinque osservazioni di Netter, Salanier e colla-

boratrici (Wolfrom e Blanchier) sono state pubblicate, a quanto mi consta, quelle di Benda, Sharpe, Pick e Ghon. In ognuno dei casi di Benda, di Pick, di Sharpe ed in tre di quelli di Netter la meningite era associata alle localizzazioni cutanee. Ma nel caso di Ghon, ed in due di quelli di Netter, la meningococcemia decorse senza che le localizzazioni cutanee fossero accompagnate da flogosi meningeae. La mia osservazione sarebbe perciò la quarta del genere.

Però non sempre deve essere facile di constatare, almeno bacterioscopicamente questo microrganismo in corrispondenza delle petecchie; così in un caso di acutissima meningite con imponenti manifestazioni emorragiche della cute e delle sierose io non riuscii a trovare con l'esame istologico che eccezionali meningococchi nell'interno dei focolai emorragici. Debbo aggiungere che nel surriferito caso di setticemia meningococcica senza meningite io ho notato che, come del resto era facile prevedere, i meningococchi si trovano molto differentemente distribuiti nella cute; mentre infatti alcune petecchie ne contenevano un grande numero, altre ne apparivano prive.

Quando ci si trovi, dunque, davanti a soggetti con eruzioni purpuriche delle quali sfugge la natura, si pensi alla possibilità che esse sieno esponente di infezioni meningococciche (generalmente nei casi di porpora meningococcica esistono, a parte la eventuale presenza di sintomi meningei, febbre alta, grave stato tossi-infettivo, esantema petecchiale diffuso per tutto il corpo) e quindi, se v'è l'indicazione, si proceda con l'esame microscopico e culturale alla ricerca dei meningococchi nelle petecchie e, se è possibile, si eseguisca anche una emocultura in brodo-liquido ascitico. Naturalmente il risultato negativo della ricerca dei meningococchi nelle petecchie non autorizza ad escludere l'infezione meningococcica; perciò se v'è il sospetto di meningococcemia, non si esiti ad applicare immediatamente la sieroterapia antimeningococcica, perchè queste forme sogliono evolvere con grande rapidità verso l'esito letale.

Debbo infine ricordare come nei polmoni del soldato deceduto per meningococcemia esistessero focolai emorragici di aspetto nodulare, che, alla osservazione macroscopica, furono interpretati come focolai broncopneumonici.

Però l'esame istologico dimostrò che sovente essi erano indipendenti dai bronchi e che in complesso le pareti dei piccoli bronchi apparivano poco e non costantemente alterate.

Perciò io penso che questi focolai flogistico-emorragici sieno stati d'origine ematogena, abbiano avuto cioè lo stesso significato di quelli che si son determinati in corrispondenza della cute, tanto più che anche nei focolai polmonari esistevano in grande numero microrganismi d'aspetto meningococciforme Gram-negativi sia dentro le cellule dell'essudato che fuori.

Certo non si può affermare che essi sieno stati meningococchi, poichè nel parenchima polmonare infiammato si riscontrano spesso moltissimi micrococchi catarrali che possono differenziarsi dai meningococchi solo con le culture, ed in questo caso non furono purtroppo eseguite dal polmone culture.

Però, data la somiglianza tra le alterazioni microscopiche della cute e quelle dei polmoni, non è illogico supporre che ambedue sieno state determinate dalla stessa causa.

Se, come appare estremamente probabile, è così, in questo caso l'infezione meningococcica ha fatto capo a localizzazioni non solo cutanee, ma anche polmonari, le quali

ultime sono almeno attualmente (in una epidemia a Colmar secondo l'osservazione di Jacobitz furono invece frequentissime) eccezionali.

III) *Inizio atipico di meningiti meningococciche.*

In pratica la diagnosi differenziale tra meningite meningococcica inveterata e meningite tubercolare non ha grande importanza, poichè il più delle volte un intervento terapeutico tanto tardivo — che però va tentato — non può modificare la evoluzione di vecchie meningiti cerebro-spinali; e neppure per la profilassi tale distinzione ha molto valore, poichè l'esperienza ci ha ormai dimostrato che il meningitico specialmente se trasportato in ospedale, cioè sottratto da ambienti ove possano esistere agglomeramento, sporcizia ecc. è un fattore di minima importanza per la diffusione della malattia. L'utilità di riconoscere senza indugio le porpore meningococciche era particolarmente sentita durante la guerra, quando in ogni malattia con esantema petecchiale si sospettava il tifo esantematico (1); ma, nelle normali condizioni dell'esercizio della medicina, è desiderabile di diagnosticare prontamente le meningococcemie — che del resto capitano raramente — solo per non privare gli ammalati della alea che la sieroterapia possa loro giovare. Invece argomento di grande importanza e sul quale è utile insistere è quello che riguarda le difficoltà diagnostiche che si possono incontrare nei primi giorni della meningite cerebro-spinale.

Certo la malattia è facilmente sospettabile se essa esordisce con fenomeni tipici e se questi si succedono normalmente (inizio brusco, vomito, cefalea, rapida ascesa della temperatura e quindi pronta comparsa della rigidità muscolare e della iperestesia); ma la meningite meningococcica può pure iniziarsi e decorrere per un tempo più o meno lungo con caratteri che assai differiscono e talvolta differiscono totalmente dalla sindrome classica.

(1) Veramente la confusione non dovrebbe essere facile se il tifo esantematico da, ordinariamente, quelle manifestazioni cutanee che io ho osservate durante questa primavera (1919), nei prigionieri di guerra che sono stati colpiti da tale infezione,

Ho veduti soltanto tre casi di porpora meningococcica, ma in ciascuno di essi le manifestazioni emorragiche della cute furono assai più considerevoli di quelle che ho, di poi, osservate negli ammalati di dermatite.

Anzi credo importante ricordare che in questi ultimi l'esantema ha iniziato come roseola e talora anche ne ha mantenuto il carattere; perciò in queste circostanze l'esantema risultava semplicemente da elementi piani, rotondeggianti, di color rosa o rosarameico, a contorni evanescenti e di dimensioni piuttosto uniformi oscillanti tra quelle di una testa di spillo e quelle di una lenticchia.

Nei casi con vere petecchie, esse sono comparse più tardivamente ed hanno mantenute dimensioni assai piccole, perchè sono rimaste limitate al centro delle roseole od al più ne hanno occupata la intera superficie, senza, in generale oltrepassarla.

Invece nei tre soggetti colpiti da meningococcemia, la cute è stata, a quanto mi consta, fino da principio interessata da cospicue infiltrazioni emorragiche variamente e talvolta molto estese e di forma irregolare.

Insomma nei casi di tifo esantematico l'esantema ha avuto specialmente carattere roseolico, nei casi di meningococcemie specialmente carattere purpurico,

Questo va tenuto sempre presente, perchè altrimenti è facile che vari casi sfuggano ad una diagnosi utilmente precoce.

Durante questi anni, e specialmente nell'inverno e nella primavera del 1916 e del 1917, ho avuto occasione di occuparmi di casi di meningite meningococcica, i quali non vennero riconosciuti nei primi giorni perchè esordirono con sintomatologia più o meno diversa da quella che si ritiene classica e che in realtà è la più frequente.

Ne ricordo alcuni :

a) In un militare proveniente da zona malarica, ma che diceva di non avere sofferto di questa infezione, la meningite esordì con abbattimento, astenia, inappetenza, leggera cefalea frontale, pochi conati di vomito e febbre leggera che in seguito andò gradualmente elevandosi.

Data questa sintomatologia e la presenza di un considerevole tumore di milza (si sa che il tumore di milza è precoce nella infezione Eberthiana) fu giustamente sospettato si trattasse di tifo ; ma verso la decima giornata comparve una eruzione di herpes e fu constatata una certa rigidità della nuca. Allora fu pensato alla meningite meningococcica.

Evidentemente il tumore di milza era esponente di una infezione malarica che l'ammalato ignorava o non ricordava d'aver sofferto.

b) In un uomo di 36 anni, che si era esposto ad intemperie e strapazzi, la meningite fu considerata per 10-15 giorni l'inizio di una polineurite reumatica.

Essa infatti sul principio fu contrassegnata da semplice malessere, poi da corizza, febbre moderata, dolori lungo il rachide ed agli arti, diminuzione dei riflessi, debolezza delle gambe; l'ammalato non ebbe cefalea nè vomito, ma fino dai primi giorni egli era divenuto sordo, segno che già fino d'allora la meningite, silenziosamente istituitasi, aveva determinato gravi lesioni agli organi uditivi.

In seguito i dolori alle gambe si acuiro e durante i parossismi dolorosi si verificarono contratture agli arti inferiori, per le quali questi venivano involontariamente ritirati in flessione.

Questo fenomeno fece sospettare fatti di irritazione meningei; fu cercata e trovata una certa rigidità della nuca, e la puntura lombare dimostrò trattarsi di meningite meningococcica.

La febbre fu sempre mite, nè, oltre ai fenomeni dolorosi surriferiti, vennero notati altri fatti di particolare importanza.

c) Questo caso, nel quale si ebbero sino dal principio gravi complicazioni uditive, me ne ricorda un altro, in cui la malattia cominciò con vivissimo dolore ad un orecchio, poi dolori agli arti inferiori, quindi un po' di febbre e solo tre giorni dopo tipica e violenta manifestazione della meningite cerebro-spinale.

d) In un giovane militare che aveva fatto disordini dietetici la meningite esordì con vomito, copiosa diarrea, febbre e sonnolenza che ben presto si trasformò in profondo sopore ; non pare vi sia stata cefalea nè altro fenomeno doloroso.

Per circa tre giorni l'ammalato si mantenne sonnolento e con febbre irregolarmente elevata, senza mostrare alcun aumento della tonicità muscolare (il medico che curava l'ammalato, messo sull'avviso da precedenti casi di meningite meningococcica ne osservava ogni tanto la flessibilità della nuca) ma in quarta giornata l'ammalato, reagì con manifestazioni di dolore ai tentativi di fargli flettere il capo, ed il medico

ebbe l'impressione che esistesse un po' di rigidità della nuca. Fu senza indugio praticata la puntura lombare che risultò positiva.

e) Una bambina di sette anni venne ricoverata in Clinica con la diagnosi di meningite cerebro-spinale; ma la bambina era vispa, non aveva aspetto sofferente ed in realtà non si lagnava di alcun dolore. Costatai soltanto un po' di febbre ed una leggerissima dolorabilità alla flessione forzata passiva del capo; null'altro di obiettivo. Sebbene i genitori, raccontando i disturbi improvvisamente sofferti dalla bambina il giorno precedente, mi facessero la descrizione del quadro iniziale della meningite meningococcica io non mi sentii autorizzato a praticare subito la puntura lombare ed aspettai.

La bambina stette bene per 6 o 8 ore, poi apparve più abbattuta, la temperatura raggiunse i 39° e cominciò ad essere chiaramente percettibile la rigidità della nuca mentre il Kernig non era ancora evidente. La puntura lombare dimostrò l'esistenza della meningite meningococcica.

Evidentemente in questo caso la meningite ha cominciato con i sintomi consueti, ma ben presto essi hanno subito una così completa (sebbene transitoria) remissione che se si fosse tenuto conto soltanto dei fatti presentati dalla bambina nelle prime ore di degenza in clinica, si avrebbe dovuto escludere la meningite cerebro-spinale.

f) Un soldato viene da Schio a Vicenza con l'automobile pubblica senza dare durante il percorso alcun segno di sofferenza; giunto a Vicenza, mentre percorre una via della città, stramazza improvvisamente al suolo, cade in coma e poche ore dopo muore. Alla autopsia trovai una leptomeningite purulenta meningococcica, molto diffusa, la quale certo aveva principiato vari giorni avanti.

In questo caso la gravissima meningite non aveva dati sintomi o per lo meno non aveva dati sintomi proporzionati alla sua gravità.

Chiunque abbia osservati molti casi di meningite meningococcica si è certo imbattuto in qualche forma, che come le precedenti ed anche più delle precedenti, ha decorso, specialmente nei primi giorni, in maniera atipica.

Mi pare che circa le difficoltà diagnostiche della meningite cerebro-spinale sia utile ritenere quanto segue:

Che le meningiti meningococciche, purchè si esaminino con sufficiente accuratezza gli ammalati, difficilmente passano insospettate quando si trovano in una fase inoltrata, perchè allora, salvo rarissime eccezioni sono ben manifesti i segni d'ipertonìa muscolare (rigidità della nuca, opistotono, Kernig ecc.); la constatazione di tali sintomi fa portare l'attenzione sullo stato delle meningi e con ciò la diagnosi è molto facilitata; infatti rimane a distinguere tra meningismo e meningite ed in quest'ultimo caso da stabilire la natura della meningite, ciò che si ottiene con l'esame del liquor.

Che invece, con grande facilità, si dimentica di pensare alla meningite meningococcica nei primi giorni di questa malattia, quando i fenomeni di irritazione meningeale o non sono ancora comparsi o sono appena adombrati. Infatti tra i primi sintomi della meningite meningococcica (febbre, cefalea, vomito) e la comparsa delle contratture muscolari passa quasi sempre un certo tempo, periodo di tempo che può essere anche più lungo di quello trascorso nel caso riferito in d).

Che la meningite cerebro-spinale può, sebbene più raramente, passare insospettata anche quando gli ammalati vengono visitati nel periodo di remissione che suole

tenere dietro ai violenti sintomi dell'inizio, ciò, specialmente, quando non si conosca il modo col quale la malattia ha cominciato.

Che la meningite meningococcica può incominciare non bruscamente ma lentamente, subdolamente anche, ed assumere particolare fisionomia clinica sia perchè mancano certi sintomi che le sono abituali (per esempio la cefalea, il vomito — ma che il vomito manchi è raro —, ecc.), sia invece perchè alcuni sintomi prendono sugli altri una importanza insolita (per es. i dolori ed allora si determina la forma nevralgica; i disturbi nervosi ed allora si determina la forma comatosa, la forma convulsiva ecc.) sia infine perchè compaiono ed acquistano importanza manifestazioni morbose non consuete nel decorso della meningite cerebro-spinale (per es. gravi disturbi gastroenterici, porpora, esantemi, localizzazioni meningococciche nelle sierose viscerali ed articolari ecc.).

Si comprende bene come, quando esistono e specialmente coesistono, alcune delle circostanze ora passate in rassegna, la meningite venga difficilmente sospettata finchè non si rendano ben manifesti i fenomeni di irritazione meningea; si penserà invece alla influenza, alle forme reumatoidi, al tifo addominale, ai disturbi gastro-enterici, alla uremia, al tifo petecchiale ecc.

Le diagnosi precoci di meningiti meningococciche decorrenti atipicamente potranno essere più frequenti:

- 1) ricordando quanto multiforme possa essere la loro sintomatologia,
- 2) assumendo precise informazioni sul modo col quale si è iniziata la malattia,
- 3) ricercando sistematicamente e ripetutamente i segni, anche frustri, della ipertonicità muscolare; a quanto mi consta la rigidità della nuca è per la diagnosi di meningite meningococcica un segno più importante del Kernig poichè questo appare dopo di quella ed inoltre leggerezza della nuca si prestano ad interpretazioni meno dubbie che leggieri segni di Kernig.

La mancanza di certi sintomi che sogliono esistere specialmente nelle meningiti tubercolari come polso raro, anisocoria, rigidità pupillare riflessa, strie vasomotorie, non ha nessun valore per escludere il sospetto di meningite meningococcica, poichè tali sintomi per lo più mancano in questa affezione.

È inutile aggiunga che quando esiste un serio sospetto di meningite si deve praticare senza indugio la puntura lombare: Dal risultato dell'esame del liquor (e dove occorra non si tralasci di eseguire l'esame culturale) si vedrà se il sospetto di meningite meningococcica era o no fondato.

BIBLIOGRAFIA

Le pubblicazioni riguardanti la meningite cerebro-spinale e le altre infezioni meningococciche sono state in questi ultimi anni così numerose che, — anche in conseguenza dei difficoltà scambi internazionali — è ben difficile effettuarne un elenco sufficientemente completo.

Mi limito perciò a citare quei lavori che si occupano più diffusamente di questa infezione e quelli che hanno speciale attinenza con qualcuno degli argomenti da me trattati:

BENDA. « Berl. klin. Woch. », 24 aprile, 1916, citato da NETTER e SALANIER.

BERNARD. *Le diagnostic des formes anormales de la méningite cérébro-spinale*. Réunion médico-chirurgicale de la X^e Armée, 12 agosto, 1915.

- DEBRE. *La méningite cérébro-spinale prolongée à forme cachectisante*. « Presse médicale », 3 settembre, 1910.
- DESPUJOLS. *Contribution à l'étude de la méningite cérébro-spinale épidémique à forme chronique*. « Thèse de Lyon. », Rey, éditeur.
- DOPTER. *Diagnostic et traitement de la méningite cérébro-spinale*. « Les actualités médicales ». Baillière et fils, Parigi, 1918.
- GHON. « Deut. med. Woch. », 12 ottobre 1916, citato da NETTER e SALANIER.
- JOCHMANN. *Lehrbuch der Infektionskrankheiten*. Springer, 1914, Berlino.
- MOHR e STAEHELIN. *Trattato di medicina interna*. Volume primo (malattie infettive). Società editrice libraria, Milano, 1913.
- MORPURGO e FERRIO. *Setticemia meningococcica*. « Archivio per le Scienze mediche », n. 4, 1917.
- NETTER et SALANIER. *Caracteres anormaux, du liquide céphalo-rachidien dans la méningite cérébro-spinale. Absence possible ou apparition tardive des meningocoques*. Bul. et mém. de la Société des Hôpitaux de Paris, an XXXI, nn. 22-23.
- NETTER et DEBRE. *La méningite cérébro-spinale*. 1911, Masson, Parigi.
- NETTER et SALANIER. *Présence des meningocoques dans les éléments purpuriques de l'infection meningococcique*. Comp. r. de la Soc. de Biologie, 1916, n. 14.
- NETTER, SALANIER et WOLFROM. *Nouveau cas de purpura suraigu, sans méningite cérébro-spinale. Nature meningococcique reconnue du vivant du malade grâce à l'examen microscopique*. Comp. r. Société de Biologie, 1916, n. 18.
- NETTER, SALANIER et BLANCHIER. *Deux nouveaux cas de meningococcie avec constatation du meningococque dans les éléments purpuriques*. Comp. r. Société de Biologie, 1917, n. 13.
- PICH. « Deut. med. Woch. », 17 agosto, 1916, citato da NETTER e SALANIER.
- SHARPE. « Archives of Pediatrics. », 30 settembre 1916.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA E CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI

diretto dal prof. L. ZOJA

Contributo allo studio della eliminazione dei cloruri nelle malattie febbrili

per il dott. G. MARCIALIS.

È di antica data la nozione che i cloruri diminuiscono nelle malattie febbrili e specialmente nelle malattie febbrili acute. Però, mentre tutti gli autori sono d'accordo nell'ammettere questo fatto, il dissidio è pressochè insanabile allorchè si tratta di determinare, di precisare le cause che presiedono a questo fenomeno.

Così, per non ricordare che le teorie più importanti, secondo Klees l'ipocloruria nelle malattie febbrili si spiegherebbe con una diminuzione del potere di eliminazione dei reni.

Secondo Salkowski l'ipocloruria dipenderebbe non soltanto dalla minor quantità di cibo intradotta ma anche da ritenzione dei cloruri nei tessuti, poichè egli nella polmonite ha visto aumentare i cloruri subito dopo la crisi e senza che ne fosse stata introdotta la minima quantità.

Per V. Hosslin e Kassiwado, invece, le cause della diminuita eliminazione del cloruro di sodio negli stati febbrili sono da ricercarsi probabilmente più in alterazioni circolatorie che in una primitiva insufficienza renale.

Che l'insufficienza renale non abbia molta importanza nella genesi dell'ipocloruria lo ha ammesso recentemente anche Snapper. Secondo questo autore il fatto si potrebbe spiegare ammettendo una alterazione della permeabilità delle cellule dei tessuti, determinata dai veleni che si sviluppano in tutte le malattie infettive. Ne conseguirebbe un anormale passaggio del cloro dai tessuti al sangue, cioè un'alterazione nel ricambio interno del cloro.

Dalla rapida esposizione di queste teorie, così differenti nell'interpretazione del fatto in questione, risulta subito che la vera causa dell'ipocloruria nelle malattie febbrili è poco chiara e non ancora sufficientemente accertata. Molto probabilmente, come fa notare V. Noorden, la cagione non è unica, e, come non basta a spiegare il fenomeno una diminuzione del potere di eliminazione dei reni o un riassorbimento difettoso, così non lo spiega in modo esauriente la considerevole riduzione dell'alimentazione che quasi sempre ha luogo negli stati febbrili, pur attribuendo a questo fattore la massima importanza.

Data l'incertezza che tuttora regna sull'argomento valeva la pena di fare qualche ricerca al riguardo, ricerche che mi sono state suggerite dal prof. Zoja e che ho praticato parte su ammalati ricoverati nella sua Clinica, parte su ammalati della sezione medica dell'Ospedale Civile.

La malattia febbrile da me scelta per lo studio dell'eliminazione del cloruro di sodio introdotto sia con gli alimenti, sia artificialmente a scopo d'esperimento, è stata l'infezione tifoide, e ciò per molteplici ragioni. Innanzi tutto per la lunga durata dello stato febbrile che sempre si osserva nell'infezione tifoide tipica, per cui è possibile un prolungato ed accurato esame del fenomeno escretorio oggetto delle mie ricerche; ed in secondo luogo per la dieta costante e prolungata cui è facile sottoporre i tifosi, per cui, conoscendo la piccolissima quantità di cloruro di sodio introdotta coll'alimentazione che, come è noto, è quasi esclusivamente latte, è possibile variare questa introduzione a seconda delle varie contingenze dell'esperimento.

Ma una ragione, sopra tutte le altre, mi ha indotto nella scelta e cioè il fatto che l'infezione eberthiana tipica non dà mai luogo a raccolte liquide (essudati, trasudati). A nessuno sfuggirà l'importanza grandissima di questo fattore quando si pensi alla ricchezza di cloruro di sodio dei liquidi organici e all'ipercloruria che si accompagna al loro riassorbimento. Ogni ammalato con diagnosi di tifo (a questo scopo ho sempre praticato la sieroreazione di Widal e per maggior sicurezza, ho tenuto conto per le mie ricerche solo di quei casi con sieroreazione tipica) veniva sottoposto a dieta latte esclusiva con quantità di latte giornalmente costante, e determinavo ogni 24 ore la quantità di urina eliminata ed i cloruri in essa contenuti. È superfluo dire che contemporaneamente tenevo conto della temperatura presentata dall'ammalato alla mattina e alla sera. Dopo 3 o 4 giorni, quando cioè ero certo che il bilancio del cloro aveva raggiunto il suo equilibrio, somministravo all'ammalato una certa quantità di cloruro di sodio per via orale e determinavo per diversi giorni la quantità di sale contenuta nelle urine. Questa somministrazione, con consecutiva determinazione quantitativa

dei cloruri nelle urine, la ripetevo poi in momenti diversi, appunto per rendermi conto il più esattamente possibile del ricambio del cloro nel tifoso.

Ho determinato i cloruri solo nelle urine perchè è noto che la loro eliminazione ha luogo in massima parte attraverso i reni, per cui l'importanza delle altre vie di eliminazione è insignificante.

Il metodo da me usato per la determinazione quantitativa dei cloruri nelle urine è stato quello volumetrico di Volhard-Salkowski che, come ognuno sa, è uno dei più precisi e rigorosi.

Riporto senz'altro i dati raccolti negli ammalati da me studiati :

ESPERIENZA I.

M. G... Entra in Clinica l'11 gennaio 1915.
Diagnosi Clinica : Infezione da paratifo B.

Giorno	Cloruri introdotti — gr.	Temperatura		Urine quantità — cmc.	Cloruri eliminati ‰ — gr.	Cloruri el. nelle 24 ore — gr.
		M.	S.			
12 gennaio.	3.88	38.7	39.2	500	1.053	0.53
13 » 	3.88	38.5	39.5	700	1.102	0.77
14 » 	3.88	38.5	39.4	500	0.468	0.23
15 » 	3.88	38.4	38.9	500	1.102	0.55
16 » 	3.88	38.5	38.6	700	0.468	0.33
17 » 	9.88	38.1	38.3	800	1.18	0.95
18 » 	3.88	38.1	38.6	1000	0.80	0.80
19 » 	3.88	37	37.3	1000	0.80	0.80
20 » 	8.88	36.9	37	500	3.1	1.58
21 » 	13.88	38.8	37.5	800	5.12	4.10
22 » 	8.88	36.7	36.7	1500	8.73	13.10
23 » 	3.88	36.7	37.2	1100	12.27	13.50
24 » 	13.88	36.5	36.9	1625	8.61	14
25 » 	13.88	36.6	37.1	1750	11.33	19.83

ESPERIENZA II.

L. M... Entra in ospedale il 12 febbraio 1915 con sintomi di grave infezione tifoide.
Diagnosi Clinica : tifo.

Giorno	Cloruri introdotti — gr.	Temperatura		Urine quantità — cmc.	Cloruri eliminati ‰ — gr.	Cloruri el. nelle 24 ore — gr.
		M.	S.			
13 febbraio	1.94	38.	38.6	400	1.579	0.64
14 »	1.94	38.6	38.5	1000	0.64	0.64
15 »	1.94	38.7	38.7	500	0.819	0.41
16 »	1.94	38.3	38.6	850	1.111	0.94
17 »	6.94	37.8	39.4	400	1.35	0.54
18 »	6.94	36.8	38.5	1170	7.29	8.53
19 »	4.94	38.3	39.3	600	3.685	2.22

Non è possibile continuare l'esperienza perchè, per le condizioni gravissime, l'ammalata perde continuamente urine e feci. Il decesso ha luogo il giorno dopo.

ESPERIENZA III.

C. G... di anni 12. Entra in ospedale il 4 maggio 1915.
Diagnosi Clinica : tifo.

Giorno	Cloruri introdotti — gr.	Temperatura		Urine quantità — cmc.	Cloruri eliminati ‰ — gr.	Cloruri el. nelle 24 ore — gr.
		M.	S.			
5 maggio	1.94	38.6	39	550	1.404	0.78
6 »	1.94	38.5	39.5	500	0.877	0.44
7 »	1.94	38.9	39.9	500	0.702	0.36
8 »	1.94	38.4	39.9	400	1.053	0.43
9 »	1.94	38.7	39.9	400	0.877	0.36
10 »	6.94	39.1	39.5	400	1.170	0.47
11 »	1.94	38.8	39	500	1.287	0.65
12 »	1.94	37.4	39.3	500	1.287	0.65
13 »	3.94	37.4	39.4	500	1.404	0.71
14 »	11.94	38	38.8	400	2.808	1.13
15 »	3.94	37.4	38.9	850	2.691	2.29
16 »	6.94	37.2	38	650	5.44	3.54
17 »	6.94	36.5	37.2	900	6.259	5.64
18 »	6.94	36.3	36.8	1000	8.190	8.20

ESPERIENZA IV.

D. F... di anni 18. Entra in ospedale il 4 febbraio 1915

Diagnosi Clinica : Linfoma tubercolare.

Pur non essendo tifosa il prof. Zoja mi consigliò di praticare le mie ricerche anche su questa ammalata innanzi tutto perchè era in giuoco una forma febbrile imponente, senza formazione nè di essudati, nè di trasudati, ed in secondo luogo per controllare, quasi, i dati ottenuti negli altri infermi da infezione tifoide tipica.

Giorno	Cloruri introdotti — gr.	Temperatura		Urine quantità — cmc.	Cloruri eliminati ‰ — gr.	Cloruri el. nelle 24 ore — gr.
		M.	S.			
5 febbraio	3.88	39.2	39.7	500	1.521	0.77
6 »	3.88	39.2	38.9	600	1.579	0.95
7 »	3.88	39	37.5	570	1.287	0.74
8 »	3.88	38.5	39.9	450	1.170	0.53
9 »	3.88	38.8	37.7	400	1.813	0.73
10 »	13.88	38.5	39.1	400	5.850	2.34
11 »	3.88	38.4	39.1	500	4.680	2.34
12 »	3.88	38.2	38.8	450	2.691	1.22
13 »	13.88	38.3	38.8	400	2.808	1.13
14 »	5.88	38	39.1	475	3.510	1.68
15 »	5.88	38.8	38.3	500	3.919	1.96
16 »	8.88	39	37.7	350	4.797	1.68
17 »	8.88	39.2	38.7	500	6.391	3.20
18 »	8.88	39	38.2	500	7.605	3.81

Prima di analizzare un pò minutamente i dati che sull'eliminazione clorurata abbiamo ottenuto nei varî ammalati in istato febbrile, a me preme mettere in rilievo un fatto che, secondo alcuni autori moderni, specialmente tedeschi, è intimamente legato alla somministrazione del cloruro di sodio. Voglio alludere alla cosiddetta « febbre da cloruro di sodio » (Das Kochsalzfieber dei tedeschi), a quell'ipertermia, cioè che si produrrebbe, anche in individui normali, in seguito a somministrazioni più o meno abbondanti di cloruro di sodio. Questa ipertermia da alcuni autori è ammessa, da altri, invece, è negata nel modo più assoluto, per cui non mi pare del tutto privo d'interesse il portare nell'ancora insoluta questione il piccolo contributo ricavato dalle mie esperienze personali.

Meyer ritiene che il cloruro di sodio, ed in generale tutti i composti alogeni del sodio, abbiano azione piretogenica.

Anche Ragnar Friberger ammette la febbre da cloruro di sodio, ed ha cercato, anzi, di dare una spiegazione scientifica del fenomeno. Secondo questo autore l'ipertermia

sarebbe dovuta ad alterazioni cellulari che si producono nella pelle nel punto in cui viene praticata l'iniezione, (rispettivamente nell'intestino allorquando il sale viene somministrato per via gastrica) e forse anche nei tessuti più lontani.

Pur non escludendo del tutto che il cloruro di sodio non sia una sostanza di per sè stessa capace di produrre febbre, Rietschel Heidenhain ed Ewers attribuiscono il fenomeno ai composti rameici che in minime tracce possono trovarsi nell'acqua distillata.

Per Freund la febbre da cloruro di sodio, da lui riscontrata anche nel coniglio, è una vera febbre asettica, e, partendo dall'osservazione che anche l'adrenalina ha effetto piretogeno, credette di poter affermare che il cloruro di sodio determina l'elevazione della temperatura agendo sul simpatico sia direttamente, sia mobilizzando l'adrenalina.

Infine Samelson, e Freiburg, ritornando recentemente sull'argomento, non riconoscono al cloruro di sodio alcun effetto piretogeno, in quanto avrebbero constatato che la cosiddetta febbre di cloruro di sodio si verifica soltanto allorchè vengono adoperate soluzioni insufficientemente sterilizzate, per cui l'acqua contiene tossine di corpi bacillari.

Come si vede da questa rapida esposizione, la questione è ben lontana ancora dall'essere risolta in modo esauriente non solo dal punto di vista della genesi ma anche della esistenza o no del fenomeno in questione, per cui ho creduto bene studiarlo anche nelle mie esperienze personali che me ne hanno offerto l'opportunità sia pure incidentalmente.

Esaminando i dati termometrici dei miei ammalati, risalta subito la quasi assoluta invariazione della linea termometrica in rapporto al tempo della somministrazione del cloruro di sodio. Infatti nel 1° ammalato noi vediamo che le diverse somministrazioni del sale non hanno alterato affatto la curva termica, e che le dosi più alte (gr. 10) sono rimaste assolutamente inattive rispetto all'azione piretogenica.

Quest'ultima osservazione, poi, ha, secondo me, un valore grandissimo in quanto le dosi di gr. 10 di cloruro di sodio furono somministrate quando l'ammalato era in convalescenza, cioè completamente apiretico, per cui anche il più piccolo movimento febbrile sotto l'azione del sale sarebbe stato facilmente apprezzabile e con maggior sicurezza non attribuito ad altre cause.

Meno evidente è nel secondo ammalato il rapporto tra l'andamento della temperatura e la ingestione del cloruro di sodio, in quanto le diverse somministrazioni furono effettuate in un'ammalata con febbre molto alta per cui riesce difficile, per non dire impossibile, attribuire il forte rialzo della sera più all'azione del cloruro di sodio che non alla gravissima infezione in atto.

Così pure per l'ammalato G... G... debbo dire che la curva termica a me pare non abbia risentito alcuna influenza dalle varie somministrazioni di sale, ma abbia mantenuto l'andamento classico che si riscontra nell'infezione tifoide tipica nei vari stadi della malattia.

Alle stesse conclusioni [debbo giungere riguardo all'ammalata D... F..., nella quale inoltre, le conclusioni sono viepiù avvalorate dal fatto che in seguito alla

prima somministrazione di gr. 10 di cloruro di sodio la temperatura non solo non ha subito alcuna elevazione ma un evidente e notevole abbassamento.

Prima di escludere in modo assoluto, in base ai risultati ottenuti nei miei ammalati, la cosiddetta febbre da cloruro di sodio, mi sorge il dubbio che il mancato effetto piretogeno sia dovuto o alla via di somministrazione del sale da me scelta, cioè la via gastro-enterica, o allo stato febbrile che era già in atto nei miei ammalati al momento dell'esperienza. Riguardo alla prima causa mi è impossibile per il momento eliminarla completamente in quanto, non costituendo la febbre da cloruro di sodio lo scopo precipuo delle mie ricerche, non ho eseguito ricerche di controllo seguendo altre vie di somministrazione, quali per esempio, la sotto-cutanea e la endovenosa.

Per la seconda, invece, due fatti mi pare siano sufficienti per poterla escludere, e cioè l'assenza assoluta di alcun effetto peritogeno constatata nell'ammalato M... G... in seguito alla somministrazione di una forte quantità di cloruro di sodio (gr. 10) quando l'ammalato era del tutto apiretico; e l'abbassamento della temperatura verificatosi nell'ammalata D.. F... in seguito alla somministrazione di gr. 10 di sale.

Come conclusione ultima a me pare di poter affermare che negli adulti non esiste una pura febbre da cloruro di sodio quando il sale, stando alle mie esperienze, viene somministrato per via gastrica.

(Continua).

Diritti di proprietà riservati. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

L'encefalite letargica

per il dott. G. ECONOMO, Trieste.

Avendo cognizioni esatte dei fenomeni che accompagnano il ciclo normale delle funzioni fisiologiche vitali, notiamo immediatamente se sintomi insoliti insorgono a dimostrare che l'organismo è in preda a quello stato di squilibrio che chiamiamo patologico, e che può essere caratterizzato, sia dall'apparire di fenomeni insoliti (febbre, tosse, dolori), sia dall'inceppamento di funzioni normali (paralisi). Ma, vi sono delle malattie che si esplicano con dei sintomi che sono propri anche della vita normale in date epoche, condizioni o fasi. Sintomi di tal genere possono sfuggire all'inizio, colpiscono se perdurano, interessano in modo speciale se riproducono uno dei tanti fatti fisiologici di origine ancora enigmatica. Tali, sarebbero i movimenti atetosici sul tipo di quelli dei lattanti, e i movimenti coreici che nei bambini spesso non sono riconosciuti perchè si giudicano movimenti impacciati o sgraziati, e i tic nervosi, che perdurando talvolta per abitudine dopo cessata la causa, rendono la diagnosi incerta, tale il sintoma principale della malattia che voglio descrivere, *il sonno*. Allorchè in seguito allo sviluppo della politica coloniale dell'Africa centrale l'Europa conobbe la nelanane, la malattia del sonno dei negri, dotti e profani se ne interessarono grandemente. La sorprendente sonnolenza di questi soggetti che s'addormentano durante il lavoro, in piedi, seduti, perfino col boccone in bocca, e nei quali il sonno aumentando progressivamente arriva a un grado di profondità nel quale l'ammalato può venir punto e roso da insetti e da altri animali senza svegliarsi, eccitò l'attenzione generale e rimise all'ordine del giorno l'antica questione: che cos'è veramente il sonno? E anche la narcolessia coi suoi attacchi di sonnolenza desta ancor sempre, non soltanto la curiosità volgare ma l'interesse all'indagine scientifica. E noi rimanemmo naturalmente profondamente colpiti allorchè *nell'inverno 1916* osservammo alla clinica psichiatrica di Vienna alcuni ammalati il cui quadro morboso era dominato da una sonnolenza che in singoli casi perdurò a lungo e raggiunse la profondità di un vero coma.

Il sonno però non è l'unico, nè mai il primo sintoma della malattia. Precede spesso un breve periodo prodromico, con cefalee, malessere, tremiti, talvolta febbre, a cui segue però quasi sempre immediatamente la sonnolenza, unita a leggeri sintomi meningei che però non progrediscono mentre aumenta invece il sintoma tipico della malattia: la sonnolenza.

Il paziente dorme in piedi, seduto, in tutte le posizioni anche le più scomode! In questo primo stadio gli ammalati possono essere svegliati facilmente, e desti, presentano una coscienza crepuscolare ma orientata, comprendono tutto, danno delle risposte sante e logiche anche su soggetti non elementari; ma lasciati a sé si riaddormentano tosto. All'esame obiettivo si notano quasi regolarmente alterazione dei muscoli oculari; sono molto frequenti le paralisi oculomotorie e del sollevatore delle palpebre abbastanza frequenti quelle nel territorio degli abducenti, furono osservate anche paralisi coniugate dei muscoli oculari e nistagmo, inoltre, ma meno frequentemente alterazioni degli altri nervi cranici, favella e deglutizione impedita. La coordinazione dei movimenti e il senso dell'equilibrio possono essere alterati già all'inizio della malattia, sussistono talvolta paralisi, si notano alterazioni nei riflessi. La temperatura è atipica. La malattia può avere decorso afebrile e cominciare con un attacco di febbre, e, iniziata afebrilmente può anche divenir febrile durante il decorso. Alla sonnolenza che, escluse alcune piccole fluttuazioni, aumenta progressivamente, si associano dei deliri che hanno una certa somiglianza con quelli professionali degli alcoolisti ma si differenziano perchè più calmi e perchè gli ammalati tengono quasi sempre gli occhi chiusi. In questo stadio l'ammalato può essere ancora svegliato, ma nei casi nei quali la malattia progredisce ancora il sonno si trasforma in profondo coma che rende necessaria la nutrizione artificiale. Talvolta si osservano oscillazioni accentuate nella profondità del sopore degli ammalati. Gli ammalati ridiventano coscienti per uno o due giorni ma ricadono poi nello stato comatoso. Questo stato comatoso può portare l'ammalato rapidamente a morte, può perdurare per settimane e mesi, può guarire completamente; possono residuare singoli fenomeni paralitici. Ad ogni modo però la malattia deve esser considerata grave e la prognosi dubbia.

Noi abbiamo osservato nell'inverno 1916-17 più di una dozzina di casi, e casi consimili furono osservati contemporaneamente anche in altri ospedali, e, dopochè l'esame anatomico-patologico dimostrò, che la causa della malattia era dovuta a encefalite, furono diagnosticati tali all'autopsia alcuni casi, che in vivo non erano stati riconosciuti. Noi avevamo avuto evidentemente una leggera epidemia di questa malattia. Chi conosceva l'epidemia di nona del 1890 dell'Italia settentrionale la ricordava immediatamente osservando i nostri ammalati. La notizia di quella malattia inesplicata dal nome di etimologia ignota il cui sintomo principale era una profonda sonnolenza e che spesso portava il paziente rapidamente alla morte, era stata divulgata, più da giornali quotidiani, che dalle riviste di medicina. La malattia ebbe carattere epidemico nell'Italia settentrionale e nella Svizzera. Vi furono dei casi sporadici anche in Dalmazia e nell'Ungheria meridionale. Non trovai nei periodici dell'epoca nessuna descrizione riguardante la malattia che potesse renderne chiara la sintomatologia. Le notizie dei giornali non sono più esaurienti; tutti però notano la forma epidemica della malattia, la sonnolenza, i deliri e il carattere grave con esito spesso letale (Bozzolo, Longuet, Gillet de Grandmont, Uthoff, Ebstein, Tranju, Braun, Hallager). Da molti

medici dell'epoca, viene definita quale malattia non autonoma, ma conseguente dall'epidemia d'influenza. Già Graves aveva descritti nel 1843 degli stati comatosi con deliri, conseguenti all'influenza. Nel 1712, secondo Biermer, vi fu a Tübingen in Germania un'epidemia chiamata popolarmente malattia del sonno, perchè i suoi sintomi più salienti erano sonnolenza e gravi sintomi cerebrali. Camerarius scrisse a questo riguardo nelle « *Ephemerid. curios. natural.* »: *Gravedo ista quondam Germanis « die Schlafkrankheit » dicta fuit nunc agrypnia nunc vetero molestior. Noctes utique graves turbatae phantasiis; frequens etiam per diem querela de afflictis oculis utut non inflammatis, aegre tamen aperiendis nec lucem ferentibus.*

Quivi sono quindi descritti sonnolenza e deliri, e, nella « querela de oculis aegre aperiendis » evidentemente, la caratteristica ptosi, osservata nella maggioranza dei nostri casi.

È impossibile oggi, malgrado la somiglianza apparente dei sintomi, stabilire l'unitarietà della epidemia presente colla nona e colla malattia del sonno di Tübingen. Ad ogni modo, è interessante il constatare, che, malattie del sonno con carattere epidemico non dovute a tripanosomi, erano già note nelle nostre regioni. Ma, non esistendo in nessuna malattia un sintomo patognomonico assoluto, e potendo mancare spesso anche il sintomo più caratteristico, anche nei nostri casi avviene talvolta, che il sintomo della sonnolenza manchi, perduri solo per breve tempo, o sia meno accentuato. Vi sono anche dei casi leggeri che presentano sonnolenza per breve tempo, e più a lungo soltanto le alterazioni dei muscoli oculari e non obbligano il paziente al letto.

Credo che tali casi sieno da riguardarsi quali forme fruste.

Dall'epoca in cui osservai e descrissi i primi casi di questo strano morbo (1916-17) sono passati 3 anni. Da allora furono osservati singoli casi di questa malattia anche in Italia (Ascoli V.). In Francia e Inghilterra la malattia ebbe carattere epidemico nel 1918 tanto che nel Local Government board in Inghilterra furono segnalati ben 105 casi. Si riconobbe generalmente la tipicità del quadro clinico della malattia quale io l'avevo descritto, ci fu invece da varie parti, con più o meno ragione, opposizione al nome che io le avevo dato. Le obiezioni etimologiche (di Kienner Wilson) sono forse giustificate, ma una denominazione che rispecchiasse il quadro anatomo-patologico della malattia, cioè poliomesencefalitis primitiva con narcolessi, ecc. ecc., mi sembrava troppo lunga e poco pratica come fu dimostrato poi anche dai tentativi falliti degli inglesi di dare alla malattia una denominazione che avesse tale carattere, non si può chiamarla « nona » perchè oggi è impossibile dimostrare in via assoluta l'identità della nostra malattia con quella del 1890 e io la chiamai encefalite letargica dal sintomo più saliente e più impressionante che si nota immediatamente e che finora si osservava soltanto nella malattia africana del sonno. Il nome di encefalite letargica non pregiudica l'eventuale posizione nosologica del morbo quando sarà meglio fissata e distingue già adesso con una denominazione corrente e facile a ricordarsi questa forma di (meningo) polioencefalomielitis superior acuta cronica non suppurativa. E negli ultimi tempi la maggior parte degli autori che si occuparono di questo morbo lo chiamarono encefalite letargica. Negli ultimissimi tempi si osservò che in singolissimi casi l'encefalite letargica può trasformarsi in una malattia cronica.

Seguono le storie cliniche di tredici casi che tutti, meno quelli che vennero a morte più rapidamente, furono tenuti in osservazione per più mesi ed anni.

CASO 1. — Maria H..., anni 31, abitante nel XVI distretto. Nulla a carico dell'anamnesi remota se si eccettua un glaucoma che rese necessaria un'iredectomia bilaterale (operazione nel 1907). Si ammala improvvisamente al principio di febbraio con brividi, cefalee, sopore. La temperatura non fu presa. Da allora è ottusa, apatica, non si nutre. Nella settimana antecedente all'accoglimento in clinica presentò deambulazione vacillante.

Il 25 febbraio, quindi tre settimane dopo l'inizio della malattia, è condotta in clinica sorretta da due famigliari. Sensorio leggermente depresso, ptosi bilaterale, paresi dell'oculomotore esterno, le pupille reagiscono, deambulazione vacillante, i riflessi dell'estremità inferiore sono aumentati a destra.

26 febbraio. La paziente dorme tutto il giorno. Sbadiglia spesso, chiamata con veemenza, dà, dopo un periodo di reazione lungo, risposte scarse, ma esatte da principio, in fine i suoi periodi si esauriscono in un mormorio incomprensibile. Si può svegliarla anche scuotendole un braccio, in tale caso dice alcune parole a voce alta, ma appena lasciata a sé, ricade quasi immediatamente nel suo stato letargico. Il cranio è sensibile alla pressione, e alla percussione, specialmente nella regione temporale e frontale sinistra; manca la rigidità nella regione della nuca. La ptosi palpebrale è molto marcata specialmente a destra. La rima palpebrale misura al massimo alcuni millimetri di larghezza. Gli occhi stanno immobili, nella posizione di massima abduzione divergendo verso gli angoli oculari esterni, le pupille (iredectomia bilaterale in seguito al glaucoma) reagiscono debolmente alla luce; sussiste quindi, una paresi totale bilaterale degli oculomotori comuni. L'angolo della bocca è innervato più debolmente a sinistra che a destra; i riflessi corneali sono diminuiti bilateralmente. Non vi sono alterazioni né sensitive né motorie nel territorio del trigemino; l'ipoglosso è integro, il velo palatino è abbassato a sinistra. Date le condizioni psichiche dell'ammalata non è possibile esaminare l'apparato cocleare e vestibolare. A carico delle estremità superiori si notano i riflessi aumentati specialmente a destra e tremore atassico. Nelle estremità inferiori i riflessi patellari e achillei sono aumentati a destra, vi è pure clono del piede, non Babinski, deambulazione vacillante possibile soltanto se aiutata, Romberg a destra e all'indietro, Kernig assente, non iperalgesia nel sollevamento di pliche cutanee, addome leggermente retratto, i riflessi addominali mancano. Il cuore, i polmoni, gli organi addominali non dimostrano alterazioni patologiche. Temperatura 36.2.

Al 5 marzo la sonnolenza ha dato luogo a profondo sopore. La ptosi è ora completa. La paziente deve venir nutrita artificialmente ed è sudicia. Alle alterazioni oggettive si aggiungono spasmi degli estensori delle estremità inferiori, il fenomeno di Babinski è ora evidente bilateralmente specialmente pronunciato a destra. Sorprende specialmente l'aumentata sensibilità alla pressione dei bulbi, e la notevole iperestesia delle piante dei piedi. Rigidità della nuca e Kernig tuttora assenti, la paziente non si sveglia nemmeno se scossa fortemente! Sbadiglia però frequentemente nel sonno. La temperatura si mantiene costantemente intorno ai 36.5, il polso, oggi, è disceso a 48.

Al 9 marzo la paziente è in istato comatoso, peggiora visibilmente, giace insensibile, colla mandibola procidente, il riflesso corneo mandibolare è evidente, toccando la cornea destra la mandibola si muove verso sinistra, toccando la cornea sinistra verso destra. Il tono muscolare delle estremità è aumentato, Babinski e clono del piede bilateralmente presenti. Ritenzione d'urina. Del resto lo stato somatico e nervoso perdura inalterato. Temperatura 36.8 polso 48.

Al 20 marzo sopore inalterato. Il tono aumentato del braccio destro è sostituito ora da paralisi, sollevato il braccio ricade inerte, il braccio sinistro è fortemente catatonico, però stimolato con uno spillo viene un po' innervato. Le estremità inferiori sono ora in posizione flessoria, la resistenza muscolare è aumentata, difficilmente superabile. Le anomalie nei riflessi perdurano. Malgrado il sopore e il tono aumentato, vivace movimento di difesa all'eccitamento (strisciamento) della pianta del piede. Perdita d'urina. Decubito malgrado le cure le più assidue. Temperatura 38.5.

(Dal 13 marzo la temperatura andò progressivamente aumentando), cuore, polmone, addome, liberi.

26 marzo. La paziente reagisce oggi per la prima volta di nuovo all'appello. fa dei tentativi di parlare, muove le labbra, senza però produrre suoni. Fa alcuni movimenti spontanei col braccio sinistro, innerva debolmente anche il destro, oppone qualche resistenza alla nutrizione artificiale che aveva sopportata prima con perfetta passività. Richiesta di mostrare la lingua, socchiude la bocca che sta ora normalmente chiusa. Toccando la cornea, gli occhi si muovono dalla posizione di completa abduzione verso la linea mediana. Quando non è stimolata la paziente giace come prima profondamente addormentata. Temperatura 39.5. La milza non appare ingrossata, ad eccezione del decubito non è reperibile un'altra causa che possa spiegare la febbre.

30 marzo. La paziente interrogata sul suo stato risponde con voce bassa ma comprensibile: fa dei movimenti spontanei con tutte e quattro le estremità, la paresi destra è scomparsa, persiste il tono muscolare aumentato delle estremità inferiori. Gli occhi non stanno più nella posizione di massima abduzione. Anche la ptosi è un po' diminuita, le palpebre possono venire un po' sollevate. Esortata a seguire una sorgente di luce, le pupille possono venir portate dalla posizione di deviazione estrema del riposo, fino alla linea mediana. La paziente, che finora era stata nutrita colla sonda, beve oggi un po' di latte. I riflessi perdurano vivaci, non c'è più il clono del piede, e nemmeno il Babinski. La temperatura è discesa progressivamente di nuovo a 37.5, polso 80.

7 aprile. La paziente dorme ancora quasi sempre, ma si esprime di tanto in tanto spontaneamente, si sdegna tentando di togliersi la fasciatura e chiede irritatissima perchè la si sia fasciata. Interrogata risponde esattamente a voce alta, si sente ammalata, sa d'essere all'ospedale già da più tempo. La ptosi è quasi completamente scomparsa, aiutandosi coi muscoli frontali può aprire completamente gli occhi. Quando la paziente fissa all'innanzi l'occhio destro è in posizione mediana, non è dato però alla paziente di muovere il bulbo in senso laterale a sinistra, l'occhio sinistro invece quando la paziente fissa all'innanzi sta ancora in posizione di deviazione, ma può nella fissazione laterale verso destra esser portato fino alla linea mediana.

15 aprile. Progressivo miglioramento, la paziente è afebrile, dorme molto, ma parla spontaneamente e chiaramente, all'ora del pranzo chiama a voce alta l'infermiera e chiede da mangiare, la ptosi è appena accennata. Nella fissazione all'innanzi, l'occhio sinistro è volto un po' all'esterno. Le estremità superiori non presentano alterazioni. Nelle estremità inferiori sono spariti gli spasmi ed hanno dato luogo ad un caratteristico tremore specialmente quando si scopre l'ammalata. I riflessi sono normali, la paziente può fare alcuni passi. Talvolta è ancora sudicia.

25 maggio. Il miglioramento somatico continua lentamente, la ptosi è sparita, la leggera deviazione del bulbo sinistro verso l'angolo esterno persiste, non si notano altre alterazioni nei territori innervati dai nervi cranici. I tremori delle estremità inferiori sono pure scomparsi. Non si notano alterazioni della sensibilità. La paziente ha una mentalità puerilmente ingenua, è orientata rispetto all'ambiente, conosce le infermiere e i medici, scambia però talvolta le persone, sa d'essere stata gravemente ammalata, ignora però la durata della sua malattia, e non mostra nessun interesse di conoscerla, ricorda il giorno in cui fu ricoverata, e poi soltanto i fatti recentissimi, non dimostra interesse che per i pasti che divora con ingordigia. Riconosce i suoi famigliari ma non s'interessa di loro. Si osserva talvolta coprofagia: richiestale la ragione dice « perchè ho fame ». Dorme moltissimo, sta a letto quasi tutto il giorno. Temperatura sempre normale.

16 giugno. Tosse, aumento di temperatura fino a 38. Sensorio integro. Riappaiono lievi spasmi negli arti inferiori.

20 giugno. Temperatura 39.3. Rantoli umidi bronchitici al polmone sinistro. Diarrea. Tono fortemente aumentato spastico di tutto il corpo tanto da render difficile sollevare la paziente. Riflessi normali. Sonnolenza.

22 giugno. Temperatura 38.9. Pleuropolmonite, sopore assoluto e spasmi continui.

27 giugno. Alie 6 antimeridiane exitus.

Gli esami delle urine, sangue e liquido cefalorachidiano, ripetuti più volte durante la degenza in clinica dettero i seguenti risultati. L'urina sempre priva di componenti patologici, la reazione di Wassermann ripetuta tre volte dette risultato negativo nel sangue e nel liquido. Alla puntura lombare eseguita il 6 marzo il liquido chiaro e trasparente uscì a getto con pressione aumentata. Nonne-Apelt 1 : 1

leggermente opalescente, negativo in tutte le diluzioni Albume complessivo: Nissl 5 %, formazioni di reticolo accennato dopo 24 ore. Elementi cellulari 37 per mm.³ 3 linfociti e 34 leucociti polinucleati. La reazione dell'oro colloidale non mostra punte nella curva, ma una riduzione del precipitato relativa alla diluzione. Esaminato se contenesse microorganismi con speciale riguardo al bacillo dell'influenza il liquido si dimostrò sterile. Una seconda puntura lombare fatta al 23 marzo dette nuovamente liquido chiaro sterile con tracce di reticolo dopo 24 ore. Nonne-Apelt 1:1 leggermente opalescente, negativo in tutte le diluzioni, albume complessivo Nissl 5:5. Elementi cellulari 43, 7 linfociti e 36 leucociti polinucleati, reazione dell'oro colloidale come nella prima puntura.

Al 24 aprile la pleocitosi è diminuita (8 linfociti 21, leucociti polinucleati). Albume complessivo Nissl 3 %, non si forma più reticolo. La quarta puntura lombare eseguita al 19 maggio dimostra un liquido perfettamente normale senza aumento di pressione.

L'esame del fondo dell'occhio non presenta niente di anormale, escluse le due escavazioni tipiche glaucomatose bilaterali. L'esame radioscopico del cranio (27 febbraio) dimostrò tendenza a turricefalia e aumento della pressione endocranica. La autopsia eseguita il giorno stesso dette il seguente reperto (prof. v. Wiesner). Superficie interna della volta cranica un poco ruvida; impressiones digitatae molto pronunziate, dura mater tesa e lucida. Aracnoidea e pia pallide, in parte leggermente opache, nella parte anteriore del cervello aderenti alla sostanza cerebrale, posteriormente staccate da un essudato abbondante, trasparente e sieroso. Il cervello si presenta un po' atrofico, al taglio appare anemico, umido. Gli ependimi dei ventricoli laterali sono ruvidi e raggrinziti. Macroscopicamente il ponte e la medulla oblungata non mostrano niente di caratteristico alle sezioni trasversali. Bronchite purulenta nel lobo polmonare inferiore sinistro, polmonite lobulare recente in ambedue i lobi inferiori, pleurite fibrinosa recente, edema polmonare. Atrofia acuta e degenerazione grassa del cuore. Degenerazione grassa del fegato e dei reni. Tumore di milza acuto. Catarro acuto del crasso. Ulcerazioni da decubito nella regione sacrale sopra due trocanteri.

Questo caso presenta quindi all'inizio sintomi generali. Appaiono poi durante il decorso le alterazioni dei muscoli oculari; le paralisi delle estremità, le alterazioni dei riflessi, della coordinazione e il forte aumento del tono muscolare, e il sintoma dominante, la sonnolenza che assunse a periodi carattere di profondo coma, e perdurò per circa quattro mesi. Ma quello che rende il caso importante specialmente con riguardo alle ricerche anatomo-patologico, è la cessazione dei sintomi morbosi avvenuta parecchio tempo prima della morte, che sopravviene per malattia intercorrente. Questo fatto spiega il reperto anatomo-patologico, differente da quello degli altri casi.

CASO II. — Rosa H..., diciassette anni. nubile, abitante nel XX distretto. La malattia ha inizio acuto, al 3 febbraio, febbre 39.5, senso di smarrimento, cefalea nelle regioni occipitali e nella nuca, irrigidimento delle braccia e delle gambe. La paziente presentò già all'inizio sintomi di sonnolenza, tiene gli occhi chiusi, dice parole sconnesse. Entra in clinica al 5 febbraio, temperatura 39.2. Manca ogni movimento spontaneo; la paziente giace immobile, distesa sulla schiena, lieve rigidità delle estremità, nulla di notevole nei riflessi, non clono del piede, non Babinski, non rigidità della nuca, non Kernig. Addome leggermente teso, sensorio ottuso; però è possibile rivolgendole la parola svegliare la paziente dal suo stato letargico. Dà delle risposte esatte, dalle quali si comprende che la paziente è orientata riguardo situazione e ambiente. L'abducente di sinistra sembra paretico, la paziente non si lamenta però di veder doppio. Gli occhi sono sempre chiusi, del resto la motilità oculare è integra. Le pupille reagiscono. Gli altri nervi cranici sono privi d'alterazione, cuore, polmoni, organi addominali non mostrano reperto patologico.

Dal 5 febbraio fino al 23 febbraio la temperatura oscilla al mattino tra 38 e 38.5 alla sera tra 39 e 40.2. Polso 100 fino 120, sopore continuo unito a deliri. Organi interni senza reperto patologico, la milza non è ingrossata.

Al 16 febbraio la sonnolenza ha dato luogo a sopore, si osservano sintomi meningei, Kernig, irrigidimento della schiena e della nuca (quest'ultimo appena accennato), bulbi sensibili alla pressione. Clono presente in ambedue i piedi, Babinski a destra. La paralisi degli abducenti sparita. Perdita d'orina e di feci.

Al 3 marzo la paziente è meno soporosa ma ancora confusa, s'impiastriccia colle feci, straccia la biancheria, delira. Ora però è nuovamente possibile fissare la sua attenzione. Dà esattamente il nome e indirizzo, riconosce l'ambiente. L'esame però la esaurisce presto. La paresi degli abducenti è scomparsa, gli occhi vengono tenuti quasi sempre chiusi (ptosi o sonnolenza?). Nervi cranici integri. Estremità superiori senza reperto patologico. Riflessi addominali presenti. Riflessi patellari e achillei clonici in ambedue le estremità inferiori, il clono però non è duraturo, Babinski evidente a destra, incerto a sinistra, i sintomi meningei sono indeboliti, resta evidente soltanto la sensibilità alla pressione nei bulbi. In tutta l'area polmonare lievi focolai bronchitici. La temperatura diminuita costantemente dal 23 febbraio oscilla ora tra 37.8 e 38.5, lo stato migliora costantemente. La paziente giace quasi sempre ancora assopita, ma la sua mente diviene di giorno in giorno più chiara, la temperatura ridiventa normale, dei sintomi oggettivi sussiste al 17 marzo, soltanto il Babinski; il clono del piede è sparito. Psicicamente la paziente dimostra uno stato di esaurimento, si stanca facilmente e durante gli esami diventa facilmente irritabile, durante il giorno è sveglia, durante la notte s'impiastriccia talvolta colle feci e delira.

Il miglioramento continua. Dalla storia clinica del 15 aprile risulta: la paziente completamente regolare, dimostra durante il giorno una psiche normale, è gentile, s'interessa alle cose che la circondano, lavora un poco, la notte è tranquilla non delira più, non s'impiastriccia più con le feci. Tutti i sintomi somatici sono completamente scomparsi, Babinski negativo anche nel piede destro, temperatura normale. La paziente esce di clinica al 12 maggio completamente ristabilita.

L'esame dell'orina dette sempre reperti normali. Wassermann e Vidal negative, l'esame batteriologico del sangue pure negativo, la puntura lombare ripetuta più volte dette un liquido chiaro acquoso con pressione normale. La reazione di Wassermann nel liquido fu sempre negativo. Nonne-Appelt al 13 marzo 1:1 leggermente opalescente 7:19 negativo. Leggera pleocitosi, 19 cellule per mm.³, 8 linfociti, 11 leucociti. Albume complessivo secondo Nissl 1. Non formazione di reticolo.

Al 24 aprile pleocitosi diminuita, 10 elementi cellulari 6 linfociti e 4 polinucleati, le ricerche furono rivolte specialmente al bacillo dell'influenza, la reazione dell'oro colloidale non mostrò niente di anormale, l'esame del fondo dell'occhio e l'esame radioscopico negativi.

Nel II caso è caratteristica la curva tifosa della febbre e l'inizio improvviso e i sintomi meningei piuttosto evidenti. La sonnolenza, che durò più di due mesi era unita ad alterazione dei muscoli oculari (tono muscolare aumentato e alterazioni dei riflessi, Babinski). Tutti questi sintomi scomparvero completamente.

CASO III. — Carlo Sch. 38 anni, celibe, maestro, non bevitore, fu per venti mesi in trincea, abita nel IX distretto. S'ammalò il 24 febbraio la sera, con lieve malessere, senso di raffreddamento, cefalea.

La mattina del 26 febbraio ebbe nell'alzarsi vertigine e vomito; ciò nonostante si recò al lavoro, ritornato a casa alla sera, cominciò a dire parole sconnesse con voce chiara e intelligibile. Il fratello osservò che stentava a tener gli occhi aperti, e che per farlo corrugava la fronte. Al 27 febbraio, al mattino, sopore; il medico diagnostica meningite. Con tale diagnosi fu condotto in clinica.

Al 2 marzo il paziente giace assopito a occhi chiusi, vaneggia lievemente, sembra conversi con conoscenti immaginari, fa i movimenti che si fanno nel bere e nel mangiare, scoppia in risate frequenti, chiamato a voce alta riesce ad aprire soltanto un po' gli occhi e dice: sto pranzando. Nel corso della conversazione però la sua mente si rischiarà, dà delle risposte precise, ha il senso dell'ambiente, riconosce il medico, ha netto il senso della sua malattia, dice di sentirsi come ubbriaco, lasciato a sè chiude immediatamente gli occhi e ricade nel suo sonno delirante. Parla continuamente con dei fantasmi creati nella allucinazione, fa l'effetto di un alcoolista in *delirium tremens*; per completare l'inganno, sussiste anche il sintomo della suggestibilità ottica, vede tutte le figure possibili su un foglio bianco purchè gli vengano suggerite. Vi è ptosi bilaterale abbastanza pronunciata, gli occhi non possono venir aperti completamente nemmeno con lo sforzo massimo, la pupilla è volta un po' verso destra, reagisce un po' lentamente; ad eccezione fatta di una notevole diminuzione del tono dei muscoli facciali non vi è niente di anormale nei nervi cranici. Tra i sintomi meningei manca la rigidità della nuca e il Kernig, è evidente invece la sensibilità alla pressione

dei bulbi. I movimenti rotatori del capo sono dolorosi. La motilità e i riflessi delle estremità superiori e inferiori non presentano nulla di anormale. Babinski negativo. Mancano fatti di atassia, se si eccettua una lieve incertezza nella deambulazione: il paziente può camminare e star ritto senza bisogno d'appoggio. Il delirio del nostro malato si differenzia da quello degli alcoolisti per la mancanza di tremori, di sudore e della sensibilità alla pressione dei tronchi nervosi. L'addome è retratto, gli organi interni integri. Temperatura 37.2 la mattina, la sera 37.5. Polso normale.

4 marzo. Sopore più evidente che ier l'altro, di intensità varia, il paziente dorme continuamente, delira soltanto talvolta, all'esame obbiettivo durante il quale il paziente si sveglia si osserva evidente nistagmo nello sguardo a destra, a sinistra e in alto. Nello sguardo a destra, i bulbi non raggiungono la posizione di massima abduzione, la fissazione a sinistra è normale. Temperatura 36.9 la mattina, la sera 37.4.

15 marzo. Il paziente dorme durante tutto il giorno, spesso tanto profondamente da non svegliarsi nemmeno se scosso con forza, talvolta però il suo sonno è più lieve, basta la voce per svegliarlo, passa la notte delirando vivacemente. La profondità del sonno oscilla. Talvolta di ora in ora, talvolta di giorno in giorno. Perdura la ptosi bilaterale; e il nistagmo nella posizione laterale, e in basso. Innervazione deficiente di tutti e tre i rami del facciale, il paziente non può fischiare, non può gonfiare le gote, non può corrugare la fronte, non può chiudere fortemente gli occhi. Il modo di parlare è caratteristicamente confuso e sbiadito, generalmente sono corrette soltanto le prime parole; nelle seguenti si notano frequenti trasposizioni di lettere e stiracchiamento di sillabe che rendono la favella incomprensibile. Deglutizione spesso impedita, la mobilità e i riflessi delle estremità integri, temperatura 36.5.

30 marzo. Il paziente è perfettamente in sé da due giorni; siede sul letto a occhi aperti, è orientato, dice di aver avuto la testa ottusa, non sa dirne la causa; la ptosi, il nistagmo e la paralisi del facciale sono scomparse, la favella è netta e chiara al principio dei discorsi, confusa se la conversazione dura a lungo; il paziente inghiottisce bene, la motilità delle estremità normale, riflessi pure; manca ogni segno d'atassia, temperatura 36.7.

8 aprile. Il paziente giace oggi di nuovo profondamente addormentato, non vi sono sintomi di paresi; la notte passata delirò vivacemente. Si susseguono ora giornate di benessere a giornate di sonnolenza, spesso passando direttamente dalle une alle altre. Gli altri sintomi somatici non riappaiono. Dal 25 aprile il paziente è perfettamente scevro da ogni sintomo morboso; sono scomparsi anche i deliri notturni. Una leggera esauribilità psichica perdura però a lungo; ciò nonostante al 25 maggio il paziente poté uscire dalla clinica perfettamente guarito. Il paziente mostra completa amnesia riguardo tutto quello che avvenne durante i due primi mesi del suo soggiorno all'ospedale; degno di nota il fatto che ricorda invece alcune delle sue visioni. Gli esami dell'orina e la Wassermann del sangue negativi; la radioscopia dimostrò pressione endocranica lievemente aumentata, fondo oculare normale, pupilla sbiadita al lato temporale in una stretta zona falciforme.

Reperto otologico: Prova di Barany spontaneamente esatta all'esame della reazione di calore, nistagmo negativo, sussiste soltanto una deviazione dell'occhio nel senso della componente lenta del nistagmo a destra, a sinistra non vi sono movimenti bulbari.

Il reperto radiografico dimostra un leggero aumento della pressione endocranica. Alla puntura lombare eseguita al 13 marzo la pressione non era aumentata; la Wassermann nel liquido negativa. Nonne-Appelt, negativa elementi cellulari 10, 8 linfociti, 2 polinucleati, albume complessivo Nissl, 0.5. La curva della reazione dell'orocolloidale decresce lentamente, non si forma reticolo, negative tutte le ricerche di microrganismi, specialmente bacilli d'influenza.

Anche qui l'inizio della malattia fu improvviso, i primi sintomi furono quelli d'un'infreddatura; seguono lievi alterazioni bulbari e sintomi leggeri da parte dei muscoli oculari e delle meningi. Domina il quadro morboso la sonnolenza delirante che con intensità variabile perdura due mesi. Il decorso sembra essere stato completamente afebrile, il fondo dell'occhio mostra alcune alterazioni.

CASO IV. — Eleonora G., 14 anni, scolara, abitante nel IX distretto. Si ammala al 7 marzo con cefalea, febbre, brividi, un po' di tosse. Seguono singhiozzi con rapide convulsioni a scosse specialmente nella metà addominale sinistra.

Al 18 marzo sopravvenne irrigidimento della nuca e contemporaneamente sopore con senso di vertigini. Fu accolta in clinica due settimane dopo l'inizio della malattia. Durante il giorno è sonnolente, giace a occhi chiusi, quando la si sveglia è orientata, tranquilla, risponde esattamente ma sempre leggermente soporosa. I singulti dolorosi la fanno soffrir molto, nervi cranici integri, notevole la sensibilità alla pressione dei bulbi è accennata la rigidità e la sensibilità alla pressione della nuca, assente il Kernig, e iperalgesia nel sollevamento di pliche cutanee. La forza motoria delle estremità inalterata, riflessi vivaci. Causa la tensione dell'addome i riflessi addominali non sono dimostrabili. Nella posizione eretta la spalla destra è volta all'innanzi ed è più bassa della sinistra (paresi?). Nella deambulazione a occhi chiusi l'ammalato devia verso destra. Romberg leggermente accennato, organi interni senza reperto patologico, temperatura 36.7.

23 marzo. Durante la notte la paziente ebbe delle allucinazioni, dice d'aver inteso musiche e canti, e oggi delira anche durante il giorno, parla a occhi chiusi gesticolando vivacemente e sorridendo alle sue visioni; temperatura 36.6. La paresi della spalla destra si estende alla mano, il singhiozzo la tormenta continuamente. All'appello la paziente si sveglia, anche oggi riconosce il medico, dà delle risposte brevi, esatte, ma ricade immediatamente nel suo torpore delirante; temperatura alla sera 37.7.

27 marzo. La paziente giace soporosa, delira continuamente, il singhiozzo è continuo, non è possibile svegliarla in nessun modo, è accennata la rigidità della nuca, persiste la sensibilità pressoria dei bulbi, manca il Kernig. Babinski accennato bilateralmente, più spiccato a sinistra, tono muscolare fortemente spastico in ambedue le estremità inferiori; temperatura 38.9. Tale stato di grave sopore perdura inalterato senza aumento degli altri sintomi meningei fino alla morte che segue al 31 marzo; temperatura premortale 39.8. La reazione di Wassermann e la prova di Vidal negative nel sangue, esame batteriologico del sangue pure negativo. La puntura lombare dimostrò un liquido acquoso che uscì zampillante con pressione aumentata; Wassermann nel liquido, negativa, Nonne-Appelt 1:1 leggermente torbido, nelle diluizioni sempre negativo. 5 elementi cellulari, 4 linfociti, 1 leucocita polinucleato, albume complessivo Nissl 1.0, non reticolo. Il reperto batteriologico nel liquido negativo. Le ricerche furono volte specialmente al bacillo dell'influenza, la reazione dell'oro colloidale dimostra una curva lentamente discendente. L'esame oftalmoscopico mostra ambedue le papille fortemente arrossate e iniettate, la destra è un poco sbiadita. Le urine normali durante tutto il decorso. Reperto anatomico-patologico: Le ossa della volta cranica normali, dura madre molto tesa liscia, esternamente e internamente, lucente, tendinea, tutti i seni venosi sono riempiti di sangue in parte coagulato e in parte liquido, l'aracnoidea e la pia appaiono fortemente iniettate sopra la convessità del lobo parietale e occipitale e modicamente alla base. Lo spazio subaracnoideo presenta un abbondante essudato sieroso, le sezioni frontali della corteccia mostrano un'iniezione irregolare; l'emisfero destro è roseo, il sinistro grigio pallido. Le parti maggiormente iniettate sembrano gonfie. Inoltre in singoli tratti estesi del lobo parietale e occipitale anemia e consistenza diminuita con conseguenti sporgenze della sostanza midollare. Tale struttura della sostanza cerebrale è specialmente evidente se confrontata colla zona corrispondente sinistra. Rammollimenti e focolai encefalitici non sono reperibili, la tela coroidea ventricolare (II, III e IV) macroscopicamente inalterata. Nel midollo toracico superiore le corna anteriori e posteriori sono talvolta normali o evidentemente arrossate, allargate coi margini irregolari in questo punto. Il midollo spinale sembra un po' rammollito, però la struttura è in generale intatta.

Le leptomeningi spinali sono macroscopicamente inalterate, la midolla allungata e il ponte sembrano normali nelle sezioni trasversali.

Il miocardio è molle, grigio-bruno pallido, il fegato ha struttura confusa, è rammollito grigio-bruno disseminato di macchie gialla pallide (degenerazione grassa parenchimatosa), i reni poco alterati, nei lobi polmonari inferiori focolai di congestione rossi, recenti. Non bronchite, milza di grandezza e struttura normale, follicoli evidenti. I follicoli dell'anello faringeo e del tenue abbondanti e grandi, tonsille iperplastiche prive di alterazioni patologiche, timo mantenuto, ghiandole linfatiche in generale grandi, pallide bianco-grigiastre. Un focolaio calcificato della grossezza d'un granello di canape nel lobo inferiore sinistro.

Inizio rapido della malattia fra sintomi generali di raffreddamento, seguiti da stato leggermente febbrile con sonnolenza e delirii che aumentano progressivamente

fino alla morte. Già all'inizio sintomi bulbari (singulto) seguiti dalla paralisi di un braccio e da tono caratteristicamente aumentato nelle estremità inferiori. Encefalite con decorso acutissimo.

CASO V. — Teresa P., 26 anni, nubile, abitante nel VII distretto. Ammalò due giorni prima dell'accoglimento in clinica, con forte cefalea e sintomi cerebrali, confusione, stato afebrile. Dal posto di osservazione dove era stata portata fu mandata in clinica col seguente attestato: Dorme in piedi e seduta, commette ogni sorta di stranezze, sembra in preda a uno stato di sonnambulismo.

Entrata in clinica al 22 marzo. Siede durante l'esame rigida, a occhi chiusi, gioca coi suoi vestiti e discorre vivacemente con visioni, parla colla sua padrona che crede di avere vicino, sebbene la stanza sia completamente vuota, le dice di spegnere la luce, di mettere in terra la candela ed altre cose simili. Si alza, passeggia intorno alla stanza a occhi chiusi, canticchia una canzone, sembra voler preparare qualcosa sulla tavola e sulla sedia. All'appello si sveglia un poco, interrogata dà alcune brevi risposte esatte; lasciata a sé ricade immediatamente nel suo torpore. La sua facoltà di orientazione varia a seconda della profondità del suo stadio di delirio e della facilità con cui si riesce a svegliarla. Appena svegliata sa d'essere all'ospedale e sa d'essere malata, subito appresso ricade nel torpore e crede nuovamente di essere a casa al suo lavoro. Dà il suo indirizzo talvolta esatto, talvolta errato. L'esame obiettivo dimostra: cranio non sensibile alla percussione, nuca un po' sensibile alla pressione ma non rigida; le palpebre sono sempre abbassate, la paziente però può aprirle completamente. Nella fissazione all'innanzi l'occhio destro presenta una lieve abduzione, nel movimento degli occhi però raddrizza questa posizione. Dato lo stato della paziente non era possibile sapere se vedeva doppio, la motilità oculare era integra, non nistagmo, le pupille reagivano prontamente, bulbi dolorosi alla pressione, riflesso corneale presente, i riflessi faringei assenti; del resto i nervi cranici sembrano integri. Estremità superiori e inferiori non paralizzate, non atassia, riflessi normali, non Babinski, non Romberg. Deambulazione leggermente vacillante, non Kernig, non iperalgesia nel sollevamento di pliche cutanee. Organi interni senza reperto patologico, forte coriza con profusa secrezione nasale, temperatura 36,5; al dopo pranzo sopravviene del tutto inaspettato un edema polmonare che porta in due ore a morte l'ammalata malgrado l'intervento terapeutico; temperatura premortale 37,8. Wassermann negativa nel sangue. Alla puntura lombare liquido acquoso con forte pressione, Wassermann negativa, Nonne-Apelt negativo, elementi cellulari 12 per mm³, 4 linfociti, 8 polinucleati, albume complessivo 1:1; non reticolo, reperto delle urine negativo.

Reperto anatomo-patologico Prof. de Wiesner: Iperemia del cervello e delle meningi, iperemia a zone e edema della midolla oblungata e della sostanza grigia del midollo toracico. Edema polmonare acuto, versamento pleurico sieroso a sinistra, aderenze parziali del polmone destro, degenerazione parenchimatosa del fegato.

tbc. subacuta dei reni, tbc. caseosa e calcificata delle ghiandole linfatiche ileocecali. Iperplasia dei follicoli del fondo della lingua e delle tonsille, condizioni di nutrizione buone. Decorso sorprendentemente rapido della malattia che porta la paziente in tre giorni a morte, probabilmente in seguito a stimolazione patologica del vago, Coriza durante tutto il decorso della malattia. Lo stadio sonnolento e delirante unito alla motilità integra dava all'ammalata un aspetto di sonnambula.

CASO VI. — Caterina R., 39 anni, abitante a Wiener-Neustadt, maritata, operaia in una fabbrica; ebbe a Natale una angina; da allora residuarono dolorabilità alla regione frontale delle cavità orbitali. Da cinque settimane la madre osserva che gli occhi della paziente si chiudono spesso, che dorme durante il lavoro, dove sta, siede o giace. La notte delira vivacemente, parla a voce alta durante il sonno, gioca colle coperte. All'inizio della malattia delirava, talvolta anche quando s'addormentava durante il giorno. Entra in clinica al 14 aprile. Giace tutto il giorno a letto, dorme, talvolta riesce difficile svegliarla. Svegliata, dà delle risposte perfettamente chiare e coerenti, è orientata riguardo l'ambiente e le circostanze. Racconta anche lei d'aver avuto un'angina a Natale ma d'esser poi però completamente guarita; il 17 marzo si era ammalata nuovamente con febbre e raffreddore, da allora si sente male; stato febbrile soltanto nei primi giorni poi dolorabilità alla fronte e alla regione occipitale; l'ammalata era soporosa, aveva delle visioni, gridava la notte, si sentiva stanca, aveva sonno,

non poteva aprire bene gli occhi, nei giorni antecedenti all'accoglimento in clinica le sue condizioni erano peggiorate, l'occhio destro non s'apriva affatto, di tanto in tanto vedeva doppio, appena si metteva a sedere s'addormentava.

E. O. Cranio sensibile alla pressione in ambedue le zone temporali e nelle regioni dei processi mastoidei. La regione della radice del naso non è sensibile alla pressione, non rigidità, nè sensibilità alla pressione della nuca. Ptosi bilaterale; nello sguardo all'innanzi, la rima palpebrale misura circa $\frac{1}{2}$ cent. La ptosi è più accentuata a destra; corrugando la fronte la paziente riesce ad aprire un poco gli occhi. I movimenti oculari verso l'alto sono fortemente ridotti, verso il basso integri. Nell'abduzione massima, sia a destra, che a sinistra, la paziente vede doppio, la funzione del retto interno è incompleta bilateralmente. La pupilla destra un po' più grande della sinistra, reazione pronta. Gli altri nervi cranici sono liberi. Le estremità superiori e inferiori non dimostrano alterazioni della resistenza muscolare, dei riflessi e della coordinazione dei movimenti. Babinski, Romberg negativi, sensorio integro, fondo dell'occhio normale.

25 aprile. La sonnolenza va sparendo, non si osservano stati di delirio, la ptosi è migliorata. Il 2 maggio la paziente esce a sua richiesta dalla clinica, si sente perfettamente bene e vuol ritornare al lavoro. La ptosi è migliorata; coll'aiuto dei muscoli frontali, le palpebre possono essere sollevate fino al margine superiore della pupilla. La paziente dice di non veder più doppio nemmeno nella fissazione laterale. Sintomi nuovi non sopravvennero.

L'esame delle urine negativo. La reazione di Wassermann nel sangue negativa, nessun sintomo luetico. La puntura lombare dette un liquido chiaro a pressione normale, non si formò reticolo. Wassermann nel liquido negativa, Nonne-Apelt negativo, albume complessivo secondo Nissl 1 %, elementi cellulari: 6 linfociti per mm^3 , reazione dell'oro colloidale senza alterazioni patologiche, l'esame microbatterologico dimostrò un diplostreptococco. Questo fatto non potè esser verificato perchè la paziente rifiutò una seconda puntura lombare. L'esame radiografico dimostrò pressione leggermente aumentata nel liquido endocranico e leggera iperostosi della sella turgica.

Caso tipico di sonnolenza delirante, con alterazioni dei muscoli oculari, in seguito a malattia da raffreddamento. La breve durata e la leggerezza dei sintomi caratterizzano il caso quale forma frusta.

CASO VII. Maria W., 32 anni, vedova, abitante nel XIII distretto, godette ottima salute sino a Natale, ammalò improvvisamente con cefalea, malessere, dolori alle braccia e alle gambe. Al secondo giorno di degenza non poteva più star ritta, camminava, come si esprime lei stessa, come un'ubbriaica. Fu accolta in clinica al 9 gennaio. La paziente dimostra un notevole rallentamento delle reazioni psichiche, però le sue risposte sono perfettamente esatte, ed è orientata riguardo ogni cosa. Parla monotonamente, il suo discorso è spesso interrotto da scoppi di risa spasmodici, dice lei stessa di sentirsi soporosa, di vedere continuamente gente e cose intorno a sè. Non sa descrivere però dettagliatamente le sue visioni. Movimenti nittitanti della testa, e di tutto il corpo, tanto nella posizione eretta che seduta. Irrequietezza coreica caratteristica. Sensibilità alla percussione del cranio con localizzazione incostante. Paralisi dello sguardo a sinistra e in alto, nistagmo nello sguardo laterale, visione doppia nello sguardo a destra, acutezza visiva diminuita bilateralmente, le pupille reagiscono bene, non ptosi, nè altre alterazioni nei nervi cranici, atassia grave delle estremità superiori, inoltre tremori della mano destra e movimenti atetosici, deambulazione fortemente vacillante, atassica, posizione eretta a gambe unite impossibile, tende a cadere a destra e posteriormente. Riflessi delle estremità inferiori molto vivaci, clono del piede bilaterale, Babinski pure, riflessi addominali assenti. Sensorio integro. Organi interni senza reperto patologico. Non sintomi meningei, temperatura 36.2.

10 gennaio. L'occhio destro presenta oggi forte ambliopia, la paziente distingue soltanto luce ed ombra, non percepisce le forme degli oggetti, nell'occhio sinistro il campo visivo è limitato dal lato interno; fondo dell'occhio normale, la paziente è profondamente soporosa, giace incosciente, dorme; svegliata fa l'impressione di una persona che non riesca a coordinare le proprie idee.

7 febbraio. Sorprende il miglioramento che si nota da alcuni giorni. La sonnolenza che durò soltanto alcuni giorni è completamente cessata, e l'ambliopia dell'occhio destro quasi completamente sparita, la paziente conta esattamente il numero delle dita a un metro di distanza. L'ambliopia era dunque probabilmente dovuta ad una neurite

retrobulbare. La paralisi nella fissazione sinistra è sparita quasi completamente, idem per la corea della testa e del corpo. Il tremore delle estremità superiori persiste più accentuato a sinistra che a destra. Le estremità inferiori mostrano riflessi vivaci, clono del piede a sinistra. Babinski bilaterale, deambulazione fortemente vacillante, possibile soltanto con appoggio.

Al 5 marzo improvviso e breve assalto di dispnea con spasmo della laringe. Poi progressivo miglioramento.

Il 20 marzo la paziente presenta soltanto leggero nistagmo e leggera paresi dell'abducente sinistro, tremore delle estremità superiori, leggera atassia spastica delle inferiori. Babinski bilaterale, non clono, Romberg positivo. Cessate le alterazioni dei muscoli oculari.

Senza conoscere l'anamnesi della paziente il caso si potrebbe scambiare con una sclerosi multipla.

In seguito alla sua insistente richiesta la paziente fu fatta uscire di clinica. Da allora la guarigione perdura. Negli ultimi tempi abbiamo perduto di vista la paziente. Esame delle urine negativo, reazione di Wassermann nel sangue pure negativa, l'esame radiografico nel cranio non dimostrò alterazioni patologiche. Reperto del fondo dell'occhio: ottico destro completamente pallido, sinistro dalla parte temporale. La paziente rifiutò di sottomettersi alla puntura lombare. Se questo caso non si fosse presentato nell'epoca di epidemia encefalitica e se non vi fosse stata l'evidente sonnolenza dei primi giorni, si dovrebbe far diagnosi di sclerosi acuta, multipla, per il prevalere delle alterazioni coordinative, di equilibri, e spastiche. Si osservarono anche alterazioni dell'ottico.

CASO VIII. — Maria Z., 56 anni, vedova, abitante a Seraievo. Si ammalò quivi al principio di marzo in seguito a raffreddamento, d'influenza, con dolori al sacro, febbre e tosse. Stette in cura 14 giorni poi sembrava guarita. Al 16 marzo ebbe la sensazione d'avere corpi estranei nel bulbo destro, sensazione che si trasformò rapidamente in acuti dolori, strabismo e visione doppia. Seguì ptosi e strabismo verso l'angolo esterno, a destra, ptosi a sinistra. I famigliari della paziente osservarono che s'addormentava spesso improvvisamente, quando era seduta anche durante il giorno; il sonno durava talvolta a lungo, spesso soltanto un paio di minuti. Il medico curante la mandò alla clinica di Vienna sospettando un tumore del peduncolo cerebrale.

Accolta in clinica al 6 aprile la sonnolenza è cessata, sussiste ptosi bilaterale. Con l'aiuto dei muscoli frontali la rima palpebrale raggiunge al massimo i 2 mm. Gli occhi stanno in deviazione, nella posizione laterale non possono venir portati oltre la linea mediana, i movimenti bulbari all'insù e all'ingiù sono molto ridotti. L'apertura delle pupille è media; la destra è più dilatata. Ambedue reagiscono bene alla luce. Del resto lo stato nervoso è perfettamente normale. Gli organi interni sono normali. Vi è glicosuria, non albume, non acetone, non acido acetacetico. La paziente ignora se la glicosuria fosse antecedente alla malattia. Mancano altri sintomi di diabete. La glicosuria cessa dopo alcuni giorni di dieta.

Fino al 23 aprile stato nervoso inalterato; da allora la paresi dei muscoli oculari andò progressivamente migliorando. Al 23 maggio, nella fissazione all'innanzi la rima palpebrale è semiaperta, la ptosi sinistra è ancora un poco più accentuata, ma colla massima tensione muscolare e coll'aiuto dei muscoli frontali, gli occhi possono venire aperti completamente. Le iridi possono venir portate fino all'angolo mediale; nella posizione laterale è cessata la riduzione dello sguardo all'insù e all'ingiù, non più visione doppia, lo stato fisico rimanente integro. Per espresso desiderio della paziente viene rimandata in patria. L'esame dell'urina dimostrò glicosuria fino 1 %, Wassermann negativa nel sangue e nel liquido. La puntura lombare dette un liquido sterile, chiaro, a pressione normale, Nonne-Apelt leggermente opalescente 7:18 negativo, albume complessivo Nissl 1.0; elementi cellulari: 8 mm³, 6 linfociti, 2 polinucleati, fondo dell'occhio esaminato più volte sempre normale. Reperto röntgenologico: leggero aumento della pressione endocranica.

Si potrebbe in questo caso considerare la paresi oculomotoria come una paresi tossica causata dalla glicosuria sebbene l'esistenza del diabete prima della malattia in discussione sia incerta, oppure considerare paresi e glicosuria quali sintomi gemelli dovuti alla lesione ventricolare o anche considerare la glicosuria come sintomo accidentalmente concomitante la paresi dei muscoli oculari. Il fatto che il morbo sorse in

seguito a una malattia da raffreddamento (influenza?) rende probabile l'ultima ipotesi; la sonnolenza di breve durata accentuata però in modo da essere avvertita anche da profani, la rapida guarigione delle alterazioni oculomotorie, la mancanza di tutti gli altri sintomi, caratterizzano anche questo caso, come il caso VI quale forma frusta.

Le ultime notizie avute dalla paziente due anni dopo la malattia annunciano che le alterazioni oculomotorie e la glicosuria sono completamente sparite. È quindi molto giustificato ammettere che la glicosuria sia stata in questo caso un sintomo localizzato dovuto a un focolo morboso della midolla oblungata.

CASO IX. — Angela K., anni 16, abitante a Neutra in Ungheria, ammalò quivi cinque settimane prima dell'ingresso in clinica, con forte cefalea e febbre che durarono un giorno solo; conseguentemente si sviluppò una sonnolenza che durò da 10 a 14 giorni. Le palpebre appesantite le si chiudevano, e la paziente s'addormentava. Superato questo stadio la paziente s'accorse di vedere tutto doppio e vide nello specchio che i suoi occhi divergevano. È accolta in clinica al 6 giugno. Non presenta più il sintomo della sonnolenza; ptosi bilaterale, più pronunciata a destra, la posizione dei bulbi è quasi parallela, l'occhio sinistro però sta in posizione lievemente deviata all'esterno. Nella fissazione laterale i bulbi non possono venir portati fino all'angolo interno: visione doppia, movimenti oculari all'insù ridotti. Pupilla sinistra un po' più dilatata della destra. Reazione alla luce pronta, stato nervoso del resto completamente normale ad eccezione delle reazioni cerebellari del braccio destro e dell'esame della funzione dell'apparato vestibolare. Dopo un mese i sintomi oculomotori sono molto diminuiti, la paziente vede doppio soltanto nelle direzioni di sguardo estreme. La ptosi dell'occhio sinistro è completamente sparita, quella dell'occhio destro è appena accennata.

Anche questo caso, che presenta soltanto lievi sintomi limitati alle alterazioni oculomotorie, e alla sonnolenza, susseguenti a un breve stadio febbrile, è da riguardarsi quale una forma frusta. Interessante è in questo caso la compartecipazione dei centri vestibolari del midollo oblungato che dimostrano un'estensione maggiore della malattia.

CASO X. — Rosalia W., 14 anni, scolara, abitante nel XII distretto. 15 giugno 1917.

Sarebbe ammalata da circa tre settimane. Febbre, delirî, cefalee, dolori puntori alle orcaline, inappetenza, di tanto in tanto vomito. Da una settimana non può più inghiottire niente, i liquidi le rigurgitano dal naso.

Stato alle 11 ant.: La paziente è soporosa, paralisi deglutitoria, gli altri nervi cranici integri. Velo pendolo sollevato simmetricamente da ambo le parti. Non rigidità della nuca, non Kernig, non iperalgesia. Riflessi tendinei presenti, non aumentati, non Babinski. — Alle 3 pom. temperatura 37.2, visione a fiocchi, tosse con espettorato mucoso denso. Leggera rigidità della nuca iperestesia al braccio e alla gamba; addome retratto, forte cefalea.

Ore 3.15: morte.

Diagnosi: meningite tubercolare? encefalite con localizzazione nella midolla allungata!

Reperto anatomico-patologico: dura madre tesa esternamente e internamente, liscia e lucente, fibrosa, leptomeningi iniettate irregolarmente, cervello un po' gonfio, circonvoluzione appiattite, superfici di taglio umide, fortemente iperemiche cosparsa di punti sanguigni facilmente cancellabili. Midolla oblungata molle, deliquescente, cosparsa di punti sanguigni e di piccole emorragie. L'ependima dei ventricoli inalterato. Nel midollo spinale, nella parte toracica e cervicale le corna anteriori in parte liquefatte e fortemente iperemiche. Polmonite ipostatica in ambedue i lobi polmonari inferiori, degenerazione parenchimatosa e grassa del fegato, ascesso tonsillare vecchio con contenuto spesso, nella tonsilla sinistra. Cavità accessorie del cranio integre. Iperplasia midollare dei follicoli del fondo della lingua e della milza.

Questo caso era stato portato in una divisione di medicina interna, soltanto il reperto anatomico-patologico dimostrò l'encefalite. I leggeri sintomi meningei dominavano il quadro della malattia.

CASO XI. — Ferdinando Sz., d'anni 14, scolaro, abitante nel XIV distretto. Entra in clinica il 20 aprile in preda a uno stato di confusione psichica. Temperatura 37.6. Nessun dato anamnestico. In clinica è continuamente in preda a irrequietezza

delirante, si avvolge nelle coperte, si nasconde sotto i cuscini. Non parla, è sveglio giorno e notte, non sembra accorgersi di nulla, non risponde all'appello. Gli occhi sono continuamente spalancati, presentano una leggera deviazione coniugata, a destra dalla linea mediana. Seguono prontamente e completamente una sorgente di luce verso destra, verso sinistra non oltrepassano la linea mediana. Gli altri nervi cranici sembrano integri. Le estremità superiori non presentano alterazioni. Nelle estremità inferiori la motilità e i riflessi tendinei sono normali; Babinski bilaterale. Riflessi addominali presenti.

Non rigidità della nuca, non Kernig.

24 aprile. Lo stato si mantiene inalterato, il paziente è sudicio, non parla. Iperestesia cutanea, movimenti di difesa all'esame dei riflessi cutanei. Accenno a rigidità della nuca, non Kernig. Ecchimosi alla pelle delle estremità inferiori.

28 aprile: morte.

L'esame delle urine dette sempre reperto negativo. La prova di Wassermann negativa nel sangue e nel liquido. Alla puntura lombare uscì un liquido giallognolo un po' sanguinolento a getto. Formazione di reticolo dopo 24 ore. Nonne-Apelt 1:1 leggermente opalescente 7-18 negativo, albume complessivo secondo Nissl 2.0, elementi cellulari 100, 94 linfociti e 6. polinucleati. Batteriologicamente il liquido si dimostrò sterile.

Con riguardo al reperto del liquido era stata fatta la diagnosi di probabile meningite tubercolare. Il reperto anatomico-patologico dimostrò una encefalite. Encefalite emorragica acuta, rinite purulenta, ascesso tonsillare vecchio a destra, pneumonite ipostatica dei lobi polmonari inferiori; degenerazione parenchimatosa del miocardio e dei reni; degenerazione parenchimatosa e degenerazione grassa a focolai del fegato; rammollimento da tumore acuto della milza; intestino normale, arrossamenti circoscritti della pelle e iperemia del tessuto sottocutaneo grassoso alle estremità inferiori; iperplasia generale del sistema linfatico.

Dura madre molto tesa, esternamente e internamente lucida tendinea. Il cervello gonfio e compresso nella scatola cranica, le impressioni digitate fortemente sviluppate, le leptomeningi fortemente e diffusamente iniettate, specialmente alla base dei due lobi temporali; non intorbidamento delle leptomeningi, non raccolta di liquido nello spazio subaracnoidale. Al taglio il cervello si presenta fortemente iperemico, e presenta inoltre, specialmente nella sostanza grigia della corteccia, dei focolai emorragici, con emorragie di grandezza varia, piccolissime e della grossezza di una capocchia di spillo. Nei punti corrispondenti alle emorragie il cervello è molle, umido, deliquescente, l'ependima macroscopicamente normale; il cervelletto alla sezione sembra soltanto iperemico. La base fino al punto dove fu sezionata, iperemica e umida. Le leptomeningi spinali senza alterazioni macroscopiche. La struttura del midollo spinale appare normale, e soltanto nelle intumescenze, le corna anteriori si presentano in parte allargate, irregolari, grigio rossastre, e anche un po' abbassate. Midollo spinale umido e molle.

Questo caso è specialmente interessante, per la forte pleocitosi, che ci indusse a far la diagnosi di meningite, pur mancando sintomi meningei evidenti. La sonnolenza mancò completamente, la deviazione coniugata degli occhi era probabilmente un sintomo corticale. Rimarchevole la presenza di emorragie cutanee, e, nel reperto anatomico-patologico, dell'encefalite.

CASO XII. — Carlo O..., 45 anni impiegato abitante nel XIV distretto.

Il 5 aprile 1917, ebbe profuso sudore notturno unito a dolori alla schiena e alle membra. Non febbre. Seguì un periodo di malessere generale, senza sintomi speciali.

Il 9 aprile ebbe febbre (38°). Seguirono alcuni giorni di ottusità, sonnolenza, senso di oppressione. L'ammalato giace tutto il giorno a letto, dorme, delira. Si alza durante il sonno, esce dalla stanza ha tendenza a verbigerare, la favella è a scatti, biascicante, quasi incomprensibile. Il paziente fu portato al 26 aprile in clinica con diagnosi di meningite. In clinica l'ammalato giace immobile sulla schiena quasi sempre a occhi chiusi, che può però aprire. Non fissa, ha uno sguardo vuoto, i bulbi sono immobili; per fuggire la luce volge completamente il capo. Le pupille sono di media ampiezza e reagiscono prontamente. I bulbi non sono specialmente sensibili alla pressione. Il paziente non si esprime in nessun modo, emette dei suoni schioccanti o simili a grugniti, talvolta geme, deve venir nutrito artificialmente, deglutisce spesso male. Tono muscolare aumentato in tutto il corpo, compresa la nuca e le estremità, che stanno

in posizione d'estensione. Non ci sono paralisi, di tanto in tanto qualche piccolo movimento spontaneo, i riflessi per quanto possibile esaminarli non sono alterati. I riflessi addominali sembrano fortemente ridotti. Babinski evidente a destra, accennato a sinistra; il paziente è sudicio, afebrile.

1 maggio. Giace quasi sempre a occhi chiusi, li apre di tanto in tanto e fissa lateralmente; non paresi oculomotoria, non deviazione. Il paziente non si esprime spontaneamente in nessun modo e non reagisce all'appello. Persiste ancora il tono lievemente aumentato delle estremità e la tendenza di lasciarle a lungo nella stessa posizione. Il Babinski perdura. La rigidità della nuca è minima, non vi è sensibilità alla pressione dei bulbi, nè alla percussione del cranio, non Kernig. Persiste lo stato afebrile. Il paziente è sudicio. Mastica e inghiotte il nutrimento che gli viene cacciato in bocca. La notte è generalmente inquieto, si avvolge nel letto, geme.

17 maggio. Stato idem.

2 giugno. Negli ultimi giorni il paziente si mostra meno ottuso, comprende quello che gli si dice, è capace di dare risposte esatte a domande semplici, scrivendole a matita con una scrittura infantile a grosse lettere, può esprimersi verbalmente. Il miglioramento generale progredisce rapidamente. Il paziente può camminare, risponde in iscritto esattamente a qualunque domanda, non può parlare, emette singoli suoni sconnessi; da questi e dalle espressioni scritte, il malato non sembra affetto da afasia. I movimenti oculari sono liberi, le pupille reagiscono prontamente, il facciale della bocca viene innervato in modo incompleto, la lingua non può venir portata fuori della cerchia dei denti, non è però atrofica e non mostra spasmo fibrillare. Il velo pendolo viene appena mosso nei tentativi di parlare, ma i riflessi del palato sono presenti e a stimoli riflessi il velo palatino si muove fortemente e ampiamente. I movimenti deglutitori sono spesso alterati. Le estremità superiori e inferiori senza alterazioni gravi, non più Babinski. Sensorio integro. Alle dita piccoli movimenti caratteristicamente coreici con divaricamenti delle dita che possono venir soppressi dal paziente.

15 luglio. Negli esercizi fonetici ai quali il paziente viene sottoposto riesce a ripetere le parole in modo del tutto incompleto, non pronunciando esattamente le vocali e nemmeno i suoni labiali; la favella spontanea del paziente è perfettamente incomprensibile.

29 luglio. Il paziente si lagna di senso di vertigine, i movimenti involontari caratteristici sono molto aumentati. Mentre giace tranquillamente a letto le sue mani fanno tutti i possibili movimenti, ora lentamente, ora rapidamente. Del resto lo stato è inalterato.

25 agosto. L'atetosi delle estremità superiori è molto vivace e tormentosa, singoli movimenti spontanei delle estremità inferiori. I disturbi della favella continuano inalterati. L'esame delle urine non dimostrò niente di patologico, Wassermann negativa nel sangue e nel liquido. Alla puntura lombare fatta al 1 maggio la pressione non sembrava aumentata, liquido chiaro, acquoso, sterile, non si formò reticolo, Nonne Apelt 1:1 leggermente opalescente, 7:18 negativo, albume complessivo secondo Nissl 2.5, elementi cellulari 26. 15 linfociti e 11 polinucleati, l'oro colloidale dimostra una caratteristica punta nella curva. Reperto del fondo dell'occhio negativo.

Questo caso che per il suo inizio improvviso dopo una malattia a sintomi d'influenza, per la sua sonnolenza, per i suoi sintomi leggermente meningei, in genere per tutto il decorso è da riguardarsi con certezza come un'encefalite, è caratteristico per il tono muscolare fortemente aumentato, per le alterazioni pseudobulbari e ancor più per l'atetosi apparsa appena alla fine del secondo mese di malattia. Abbiamo potuto seguire il decorso di questo caso per due anni fino alla morte, aggiungiamo qui i dati riguardanti la storia clinica in questo periodo:

Fino al termine del 1917 si poté osservare un leggero miglioramento della favella e un grande miglioramento nell'esecuzione dei movimenti deglutitori, però è sempre consigliabile di mangiare con una certa prudenza. L'irrequietezza coreico atetotica invece aumentata. Scoppi di riso sforzato, tono muscolare mediocrementemente aumentato. Durante i primi tre mesi del 1918 cessa il miglioramento della favella, e l'ammalato deglutisce nuovamente male; l'irrequietezza atetotica cessa invece completamente. Da allora periodi della durata di mesi di relativo benessere e di calma motoria si alternano a mesi d'irrequietezza atetotica, le turbe della deglutizione oscillano però con tendenza evidente a peggioramento in forma accessuale.

Questa alternativa nell'insorgere e scomparire dei fatti motori spontanei è degna di speciale rimarco. Lo stato generale andava lentamente ma costantemente peggiorando. Il fatto venne attribuito allora alla nutrizione insufficiente causata dalla nutrizione artificiale che frattanto si era resa necessaria. Il paziente che alla fine del 1917 aveva ricominciato a mangiare da sè dovette, per evitare il pericolo di soffocarsi, sottostare nuovamente alla nutrizione artificiale. La lingua e il velo pendolo presentano sempre completa paralisi dei movimenti volontari con assenza di atrofia e senza alterazione dei riflessi. Questo stadio di marasmo più o meno pronunciato oscillante ma pur sempre progressivo terminò soltanto colla morte avvenuta il 7 gennaio 1919. La diagnosi clinica fu paralisi pseudobulbare e atetosi conseguenti all'encefalite letargica superata.

Reperto anatomico patologico prof. Wiesner; pneumonite ipostatica del lobo inferiore destro, atrofia degli organi, degenerazione parenchimatosa del miocardio, cachessia; il sistema nervoso centrale appare macroscopicamente inalterato, se si eccettua un lieve assottigliamento di singole circonvoluzioni specialmente della parietalis ascendens.

Ci occuperemo ancora di questo caso specialmente interessante sia per il suo decorso cronico sia per il suo reperto microscopico, che sarà descritto esaurientemente.

CASO XIII. — Giuseppe Sch..., 37 anni. All'epoca dell'inizio della sua malattia prestava servizio militare. Dall'infanzia vedeva male dall'occhio destro e sentiva male dall'orecchio destro. S'ammalò il 3 maggio con febbre e dolori alle membra, e fu accolto in un ospedale militare. Il 9 maggio temperatura 39, polso 84, organi interni senza reperto patologico. Notevole sonnolenza. Stato nervoso negativo, movimenti spasmodici dei muscoli innervati dal facciale inferiore a destra, e nel mignolo e nell'anulare della mano destra.

11 maggio. La sonnolenza aumenta, il paziente dorme in qualunque posizione.

13 maggio. Gli spasmi atetosici continuano.

Non sussistono paresi, non alterazione dei riflessi. Favella a tipo bulbare. Durante il giorno la sonnolenza persiste, la notte l'infermo è inquieto, delira. È afebrile.

7 giugno. L'ammalato s'addormenta, stando in piedi, stando seduto, anche durante i pasti. I movimenti atetosici dell'angolo destro della bocca, della mano destra, dell'avambraccio destro, persistono con vivacità. Parestesia dolorosa alla mano destra.

Il 27 giugno entra in clinica. La notte delira, il giorno giace apatico, subcosciente. S'addormenta ogni momento, durante la visita, chiude gli occhi e si mette a russare, chiamato si sveglia immediatamente e dà risposte pronte; la psiche però è crepuscolare, non riconosce medici ed infermieri. Non vi sono alterazioni degli oculomotori, le pupille reagiscono prontamente. Aspetto statuario della faccia, come deformato da un senso di nausea. L'angolo destro della bocca è aperto e un po' stirato all'infuori. Leggere contrazioni vermiformi nella faccia e nelle estremità superiori ed inferiori. Tono muscolare leggermente aumentato, la forza muscolare la motilità e la coordinazione sono integre. Il paziente può stare in piedi, camminare e fare qualsiasi lavoro. La sensibilità sia tattile che profonda è integra. I riflessi non sono alterati. Gli organi interni non presentano reperto patologico. Il paziente si lagna di dolori al braccio e alla mano destra specialmente al terzo e quarto dito.

26 luglio. Stato inalterato, se si eccettua un forte aumento dei movimenti coreici; la terapia colla diapolamina non giova. Continua la sonnolenza lasciato a sè. Le parestesie al braccio destro danno vivaci dolori.

27 agosto. La sonnolenza è cessata durante il decorso dell'ultimo mese. Il paziente non delira più la notte, anzi spesso è insonne perchè tormentato dalle parestesie. Caratteristica l'espressione rigida, invariata della faccia, e ricorda la paralisi agitante. Forti dolori al braccio destro. Non alterazioni dei riflessi, sensorio integro.

La prova di Widal e la Diazoreazione negative all'inizio della malattia.

8 maggio. Gli esami consecutivi delle urine dettero sempre reperto negativo. La reazione di Wassermann fu negativa nel sangue e nel liquido. La puntura lombare dette un liquido chiaro, sterile, senza aumento di elementi cellulari, senza formazione di reticolo.

Qui dunque vi fu un inizio acuto con sintomi generali di raffreddore, a cui seguì

un decorso lento, con sonnolenza continua (3 mesi) senza alterazione oculomotoria, senza paralisi.

È interessante in questo caso la emiatetosi che sorse quasi immediatamente al principio della malattia e aumentò durante tutto il decorso. L'atetosi è più vivace la notte che il giorno e si accompagna a tormentose parestesie come nelle sindromi talamiche.

Ora dopo due anni il paziente è completamente guarito ma persiste atetosi inalterata, quale relitto.

Ben presto fummo convinti dell'univocità del morbo nei casi ora descritti; perchè il sorgere contemporaneo di vari casi che presentavano tutti un quadro morboso non comune per l'encefalite, una certa somiglianza nel modo d'inizio della malattia, improvviso coi sintomi generali che vanno tra i profani col nome di sintomi d'influenza, inoltre i leggeri sintomi tipici di meningismo, che in nessuno dei casi si svilupparono poi in vera meningite, e le paralisi acute e generalmente transitorie degli oculomotori e delle estremità e soprattutto il sintomo principale comune a quasi tutti i casi, la sonnolenza, sintomo già tanto evidente alla prima ispezione, che noi scegliemmo il termine « letargica » per denominare la malattia, ci sembravano dati sufficienti per giungere ad affermare l'univocità della malattia.

Il reperto patologico macro e microscopico, dei quattro casi venuti a sezione nello stadio acuto (4; 5, 10, 11), e quello del primo e duodecimo caso che vennero alla sezione in uno stato di rigenerazione, dimostrarono quale base del quadro morboso una polioencefalite e confermarono quindi l'ipotesi dell'univocità della malattia, già ammessa su base clinica.

Microscopicamente osservammo sempre, lo premetto già ora, un'infiltrazione parvicellulare delle pareti vasali e del parenchima nervoso soprattutto della sostanza grigia centrale pericavitaria con partecipazione più o meno accennata della sostanza grigia corticale, e delle parti distali del bulbo e midollo spinale.

Eventuali deviazioni del quadro clinico si possono spiegare essendo nota la base anatomica della malattia ammettendo speciali localizzazioni morbose nel sistema nervoso centrale. Forme lievi che non obbligano nemmeno l'ammalato al letto, furono chiamate da noi forme fruste.

EZIOLOGIA E PATOLOGIA SPERIMENTALE.

Ammessa l'univocità della malattia, la questione più importante da risolvere è quella dell'eziologia. Anzitutto vorrei confutare l'eventuale ipotesi che si possa trattare di una malattia che si sia sviluppata su base di uno stato di debolezza generale dovuto alla denutrizione. Ho accennato nelle storie cliniche allo stato di nutrizione buono della maggior parte dei pazienti specialmente 3, 4, 5, 7, 9 e 12 all'epoca del loro ingresso in clinica e solo nel decorso della malattia si notò forte dimagrimento. Nei primi casi pensammo a processi tossici dovuti ad avvelenamenti da carne insaccata, possibili nel periodo di guerra. Ma la mancanza assoluta di alterazioni intestinali e la forma quasi epidemica della malattia, fecero poi escludere questa ipotesi. Un'eventuale eziologia comune dovuta ad avvelenamento per gas non sarebbe potuta sfuggire ai dati anamnestici data la frequenza dei casi, e siccome i casi aumentavano, l'ipotesi che si trattasse di una piccola epidemia, e che il fattore eziologico fosse da ricercarsi tra i microrganismi fu ritenuta sempre più probabile.

Da allora i 13 casi qui raccolti non rimasero gli unici casi di encefalite letargica osservati. Ma in tutti i paesi dell'Europa furono osservate piccole epidemie o almeno casi singoli e in Italia e in Francia, in Inghilterra, in Germania, in Olanda, in Svizzera, in Svezia e dappertutto molti casi che avevano avuto altre diagnosi cliniche e spesso quella di meningite, in sala incisoria si dimostrarono quali encefaliti con reperto macro e microscopico corrispondente ai nostri casi. È quindi giustificata l'ipotesi che il numero dei casi sia stato realmente molto maggiore e che molti rimasero ignoti perchè non riconosciuti. Vorrei ancora aggiungere che all'epoca di questa epidemia osservammo all'ambulatorio per malattie nervose, molto più frequentemente che di solito paralisi oculomotorie centrali che avevano forse eziologia comune.

Volgemmo quindi già nel 1917 le nostre ricerche al campo delle malattie infettive. Non si trovò nessuna ragione, nè nessun indizio che potesse far ammettere un'eziologia dovuta al bacillo del tifo che talvolta produce delle encefaliti simili alle nostre. Anche in quei due casi 12, 13, nei quali la febbre raggiunse un grado alto, e presentava curva tifosa, la milza non era ingrossata. La Widal e la Diazoreazione furono sempre negative. E nemmeno nei casi venuti a sezione si trovò alcun punto d'appoggio in favore di questa eziologia, e nemmeno un reperto, che potesse far pensare a un paratifo e in genere a un'eziologia che avesse la sua origine dall'intestino. Un'altra malattia che talvolta appare epidemicamente e che pure produce delle encefaliti ed alla quale pure si rivolse la nostra attenzione è la poliomielite di Heine Medin.

Il reperto anatomo-patologico del V caso, il primo che avesse esito letale, che di, mostrò uno scoloramento grigio roseo del midollo e specialmente delle parti grigie fece pensare al tavolo di sezione come probabile, questa diagnosi. Ma durante tutto quell'anno, non si ebbe notizia di un'epidemia di poliomielite e un'epidemia di poliomielite che si presentasse soltanto sotto forma di encefalite sarebbe almeno molto strana; poi ricordiamo che la reazione di Wassermann fatta all'inizio della malattia fu sempre negativa, mentre nel periodo iniziale della malattia di Heine-Medin è spesso positiva.

Inoltre fatta eccezione per il IV caso, tutti gli altri ammalati avevano passata l'età puerile; inoltre gli ammalati non derivavano tutti dall'uno o dall'altro distretto ma abitavano in vari punti della città, distanti fra loro e anche per questa ragione, una poliomielite sembrò causa poco probabile della n. Encefalite.

Si pensò anche alla possibilità di una encefalite da influenza. Erano state osservate già nel 1890 spesso meningo encefaliti e encefaliti emorragiche contemporanee alle epidemie d'influenza e anche Oppenheim descrive delle encefaliti da influenza con meningismo e sonnolenza. Parecchi medici si occuparono del problema; emiplegie, attacchi epilettici, atassie acute, meningiti e mieliti furono descritte quali malattie conseguenti all'influenza. (Gordon, Simon, Friedmann, Oppenheim). Furono ricordate più volte anche alterazioni dei muscoli dell'occhio specialmente nella zona dell'oculomotore (Fukula Guttmann, Thomson, Carsten).

Nel 1895 Nauverk dimostrò la presenza del bacillo di Pfeiffer nei focolai encefalitici e anche Pfuhl riuscì a dimostrarlo, e Simon nel 1911 trovò talvolta bacilli d'influenza anche nel liquido estratto dalla puntura lombare. Noi abbiamo esaminato ogni volta il liquido, con speciale riguardo al bacillo dell'influenza, ma sempre con risultato negativo. E negativo fu pure sempre l'esame del parenchima nervoso, tolto al

cadavere per questo scopo. Il reperto negativo riguardo al bacillo di Pfeiffer nei nostri casi non escluderebbe però, non essendo mai un reperto negativo sufficiente ad escludere una diagnosi, una malattia influenzale del cervello. La stagione in cui la malattia è comparsa, la frequenza di dolori alle membra, di cefalea, del malessere generale e i brividi iniziali sono sintomi che parlano certamente in favore di una malattia del gruppo delle malattie da raffreddamento. Ma, se l'apparire di encefaliti da influenza in un'epoca di epidemia influenzale non è un caso raro, devo far osservare che nel 1916-17 a Vienna, non abbiamo osservato una frequenza aumentata di casi influenzali, e che anzi non ne furono osservati casi letali negli istituti anatomo-patologici.

Non intendo parlare qui della febbre spagnola o grippe, che, lo noto per incidenza, non era ancora apparsa a questo mondo e di cui i primi casi si ebbero a Vienna appena 2 anni dopo. I rapporti fra la grippe e l'encefalite letargica mi sembrano tanto importanti da dedicarvi un intero capitolo molto particolareggiato riguardante i rapporti anatomo-patologici, batteriologici, epidemiologici. Qui intendo parlare dell'antica influenza dovuta al bacillo di Pfeiffer. Ora sarebbe molto strana l'esistenza di un'epidemia di encefalite da influenza senza una coesistente epidemia influenzale. Dall'epoca della scoperta del bacillo di Pfeiffer il termine « influenza », che prima veniva usato indifferentemente con quello di grippe per denominare tutte le malattie da raffreddamento, fu riservato per le alterazioni dovute a questo bacillo. Per gli altri casi batteriologicamente ed eziologicamente non ancora chiariti si conservò il nome di grippe. In questo senso si può chiamare « grippale » anche l'inizio della maggior parte dei casi, ma data la leggerezza dei sintomi grippali generali in confronto alla violenza e all'inizio improvviso dei sintomi cerebrali sorse naturalmente il dubbio, che il virus, ancora ignoto che produceva tanto i primi che i secondi sintomi, dovesse avere un'affinità specifica per il sistema nervoso. Nella colorazione batterica dei nostri tagli, trovammo in uno dei primi casi in singoli punti delle meningi, delle formazioni ricordanti i cocci. Le ulteriori indagini in questo senso furono fatte dal prof. Wiesner, Io mi atterrò quindi essenzialmente ai suoi esperimenti.

Parallelamente col reperto clinico, in cui i sintomi cerebrali dominavano il quadro, anche il reperto anatomo-patologico e specialmente quello istologico che dimostrò alterazioni gravi della sostanza grigia del cervello (mancando ogni altra lesione grave di organi escluse quelle puramente degenerative del miocardio, del fegato, e del parenchima renale) fecero pensare a una localizzazione del germe nel sistema nervoso centrale. Basandosi su questa ipotesi furono iniettati 0.2 cm.³ di una poltiglia di sostanza cerebrale e midollare di un malato morto di encefalite letargica (caso X) a una scimmia (*macacus rhesus*). La trapanazione del cranio fu fatta nell'osso temporale sinistro e l'iniezione fu fatta subduralmente, evitando ogni lesione cerebrale.

Immediatamente dopo l'iniezione l'animale stava perfettamente bene e s'arrampicava nella gabbia, senza mostrare nessuna alterazione, ma già 5 ore dopo stava seduto tranquillo per terra e faceva l'impressione d'esser ammalato. Venti ore dopo l'iniezione l'animale aveva un aspetto notevolmente sonnolento, teneva gli occhi quasi sempre chiusi, si svegliava all'appello e quando gli si porgeva del cibo. Dava l'impressione di un individuo in lotta col sonno, lasciato tranquillo si riaddormentava immediatamente. Non vi era rigidità della nuca. Esisteva una leggera paresi della zampa

posteriore destra. La deambulazione era strascicante, i riflessi integri. Ventotto ore dopo fatta l'iniezione, si trova l'animale colle zampe anteriori aggrappate alla gabbia e la testa appoggiatavi sopra, dormente. Esisteva paresi dei muscoli della deglutizione. La deambulazione era stentata e apparentemente atassica. Non v'era un evidente irrigidimento della nuca, ma la testa stava piegata all'indietro. Dopo altre 12 ore l'animale giaceva immobile per terra. 46 ore dopo l'iniezione esito letale.

Alla sezione il cervello mostrò il quadro tipico di encefalite emorragica acuta gravissima, specialmente diffusa nella sostanza grigia della corteccia, nei gangli della base, simmetricamente d'ambedue le parti e nella midolla allungata, presentava inoltre edema e iperemia della corteccia cerebrale della midolla allungata, delle leptomeningi e del midollo spinale; il caso da cui era stato preso il cervello per l'iniezione non aveva carattere emorragico. In un secondo esperimento la poltiglia del cervello del medesimo caso d'encefalite fu filtrata col filtro di Berkefeld e iniettata subduralmente a una seconda scimmia. Questa iniezione dette risultato completamente negativo. Da questi due esperimenti risulta: I. che è possibile trasmettere l'encefalite letargica come tale, dall'uomo alla scimmia; II. che il quadro morboso non è dovuto a un veleno o ad una tossina ma a un virus vivente che non passa il filtro di Berkefeld (sia accennato che anche questo dimostra che la causa della malattia è dovuta a un virus che non è quello della poliomielite, il quale passa attraverso il filtro di Berkefeld e per quelli che ammettono che la febbre spagnola (grippe) sia dovuta a un virus filtrabile ultramicroscopico, valga anche questo esperimento quale dimostrazione che l'E. l. è una malattia *sui generis* e non una forma di grippe che intacca il sistema nervoso. Fu iniettata della poltiglia di cervello del caso X, anche nella cavità addominale d'un coniglio; 20 ore dopo l'animale era morto, l'autopsia dimostrò una peritonite emorragica ed emorragie del mediastino, della mucosa intestinale e dei polmoni. Lo stesso materiale che aveva provocato nella scimmia un'encefalite emorragica produsse nel coniglio una diatesi emorragica diffusa. Ripeto che il materiale d'iniezione derivava da un caso di encefalite che non dimostrava tendenze ad emorragie. Sembra quindi che lo stesso virus secondo il soggetto in cui si sviluppa e a seconda della localizzazione e di altre circostanze, possa provocare un'encefalite con o senza emorragie e perfino una diatesi emorragica generale. Se ora consideriamo, che singole piccole emorragie, furono trovate, come dimostreremo in seguito, in tutti i casi all'esame microscopico, e che anche il nostro caso che pur non presentava emorragie nei gangli della base e nel midollo allungato, mostrava però carattere di encefalite emorragica nella corteccia cerebrale e lo presentava pure nel tessuto sottocutaneo, se ricordiamo inoltre che già Oppenheim aveva notata la relativa frequenza di diatesi emorragiche in casi di encefalite, vediamo riunite esperienze cliniche antiche e recenti osservazioni sperimentali che tutte concordi portano alla conclusione che non è la diversità del virus che imprime all'encefalite una forma specifica di decorso, spesso emorragico ma più frequentemente non emorragico, ma che tale differenza nella forma del decorso è determinata dalle circostanze concomitanti dovute alla reazione individuale, alla localizzazione e alla virulenza del germe infettivo. Wiesner poté isolare dei casi venuti a sezione e anche dalla scimmia morta d'encefalite emorragica un cocco grampositivo che può presentare la forma di monodiplococco ovale allungato o rotondo o quella di streptococco corto. Questo diplostreptococco di Wiesner preferisce apparentemente da principio condizioni anaerobe, quindi

culturalmente cresce meglio, se la poltiglia cervicale viene iniettata in brodo zuccherato oppure in una provetta con agar stratificato per 24 ore, e appena poi passata su piastre di agar glucosate.

Le prime generazioni sull'agar crescono molto stentatamente, tanto da sfuggire facilmente se guardate ad occhio nudo. Nei seguenti passaggi crescono più rigogliose.

Nelle sezioni dei preparati del cervello di ammalati di encefalite, i cocchi si rinvenivano nelle leptomeningi specialmente nelle maglie aracnoidali rammollite dall'edema e modicamente infiltrate. Per la loro disposizione del tutto irregolare la loro dimostrazione è molto laboriosa. Nei focolai d'inflammazione propriamente detti, del midollo allungato e del cervello non si poterono finora dimostrare i cocchi.

Wiesner chiamò più tardi questo streptococco, pleomorfo per la labilità della sua forma. Riuscì ad isolarlo anche in un caso di poliomielite. Esperimenti batteriologici di controllo nell'encefalite letargica furono fatti da alcuni, purtroppo non da molti autori. Hall e Harris dubitarono che si trattasse di un'infezione dovuta al bacillus botulinus, ma rinunciarono poi spontaneamente a quest'ipotesi. Brasher, Caldwell, credettero d'aver scoperto nell'e. l. il medesimo microrganismo dimostrato per la cosiddetta febbre di trincea, ma nemmeno le loro ricerche portarono a nulla di positivo.

Marinesco riuscì invece a dimostrare nell'e. l. lo stesso diplostreptococco che noi avevamo isolato, e recentemente uno streptococco pleomorfo fu dimostrato da Bernhardt e Simons in un caso di e. l. esaminato molto accuratamente. Nei trapianti successivi di questo germe si ottenne una coltura pura di pneumococcus lanceolatus. Ci troviamo quindi dinanzi a un'alternanza di generazioni del pneumococco? Questa osservazione di Bernhardt è rimasta tuttora unica, bisogna però ricordarla. Negli ultimi tempi furono isolati dei diplostreptococchi pleomorfi anche in singoli casi di grippe e per breve tempo questo streptococco fu riguardato quale il virus della grippe, ma questa ipotesi fu poi dimostrata ingiustificata e lasciata cadere. La presenza di germi del gruppo dei diplostreptococchi in varie altre malattie spinse alcuni critici a negarne la specificità rispetto all'e. l. Ma secondo me, anzitutto manca la dimostrazione che questo diplostreptococco sia proprio sempre lo stesso, perchè l'uguaglianza morfologica non è certo un dato sufficiente per un'identificazione. Inoltre il concetto di specificità è spessissimo relativo: la polmonite può essere causata da molti batterii, ma in genere se ne considera agente il pneumococco che a sua volta può produrre una meningite purulenta, il cui agente specifico è il meningococco di Weichselbaum. Quindi se anche fosse vero che lo streptococco può essere l'agente eziologico anche in altre malattie, essendo dimostrato dalle ricerche di Wiesner, Marinesco e Bernhardt, che l'agente eziologico dell'e. l. appartiene sempre al gruppo del diplostreptococco pleomorfo si può dire assolutamente che in senso relativo il diplostreptococco è l'agente specifico della letargica, malattia che si deve quindi riguardare quale un'entità morbosa a sè. Inoltre il fatto stesso che dal 1916 in poi l'e. l. si osservò in vari luoghi sempre sotto forma epidemica, contraddice l'ipotesi che i vari casi di E. l. sieno dovuti ad agenti diversi.

Wiesner ripeté l'iniezione da una coltura pura su un cercopiteco; poco dopo l'animale ammalò con debolezza generale e sonnolenza, ma non presentava lo stato grave della prima scimmia. Il cercopiteco reagiva prontamente all'appello e quando vedeva il cibo correva anche su e giù per la gabbia, ma abbandonato a sè stesso si riaddor-

mentava tosto e spesso nelle posizioni più strane. La malattia non progredì oltre questo stadio. Dopo 12 giorni l'animale fu ucciso. Le alterazioni del cervello erano, corrispondentemente al decorso lieve della malattia, meno accentuate; si notarono però emorragie nel midollo allungato. Purtroppo non poterono essere fatti numerosi esperimenti di controllo, data la difficoltà di procurarsi durante l'epoca di guerra il necessario materiale di scimmie.

Quindi concludendo, secondo tutte le probabilità: il diplostreptococco pleomorfo è la causa di questa malattia, appartenente forse al gruppo della grippe nel senso antico della parola, la cui sindrome clinica più caratteristica è l'encefalite letargica che può assumere anche carattere emorragico, e può anche causare una diatesi emorragica generale.

SINTOMATOLOGIA CLINICA.

Inizio: In tutti i casi ad eccezione del VI e X, l'inizio della malattia fu acuto, i pazienti erano cioè in grado di determinare esattamente il giorno, e perfino l'ora dell'inizio della malattia. I sintomi iniziali più comuni sono brividi, malessere generale, cefalea, dolori alle membra, dolori alla schiena, o alla nuca. La malattia ha decorso generalmente afebrile. Soltanto i casi II, IV e XIII cominciano con forte febbre, il caso XII ebbe all'inizio oltre che dolori alle membra, sudore profuso. A questi sintomi iniziali, grippali, seguiva generalmente un periodo di malessere generale, che durava da uno a due giorni, principiavano, poi e aumentavano rapidamente i sintomi da parte del sensorio; soltanto alcuni casi (II, IV, V, e VII) presentarono già al primo giorno intensi sintomi nervosi. Il caso VI e VIII avevano avuta ambedue una cosiddetta influenza, erano apparentemente guariti e dopo un intervallo di una o due settimane principiarono i sintomi da parte del sistema nervoso centrale.

Febbre: la temperatura varia, ad ogni modo la febbre non è assolutamente un sintomo regolare dell'encefalite, che può avere un decorso afebrile anche in casi gravissimi (caso III e VII) perfino in quelli letali (caso V). Nei casi febbrili la febbre non è indizio di uno speciale tipo di encefalite, e può raggiungere gradi molto vari. Alcuni casi subfebbrili di 37,5, altre volte la febbre raggiunse 40°.

Nei casi III, IV, e XIII la malattia fu febbrile già all'inizio. Nel caso IV la febbre cessò dopo alcuni giorni, malgrado i rapidi progressi della malattia; appena più tardi la temperatura aumentò nuovamente e perdurò fino all'esito letale. Nei due altri (casi II e XIII) invece la febbre aumentò, nel XIII fino a 39°, nel II fino a 40° e perdurò nel XIII una settimana, nel II un mese con leggere oscillazioni giornaliere, e andò poi lentamente diminuendo.

Questo tipo di febbre aveva fatto pensare in ambedue i casi al tifo, ma l'esame della milza e del sangue e quello delle feci e dell'urina lo esclusero. Il caso VI, e il caso VIII mostrarono la seguente caratteristica: ambedue avevano superato una breve grippe febbrile e circa una settimana dopo la guarigione si erano persentati i sintomi da parte del sistema nervoso centrale. Un decorso simile fu più volte descritto per le encefaliti d'influenza.

Il IX caso, fu febbrile soltanto per 1° giorno; seguì immediatamente la sonnolenza e le altre alterazioni che non determinarono ulteriore aumento di temperatura.

L'inizio della malattia può anche essere apparentemente afebrile come nel I

e nel XII caso, casi in cui la febbre appare appena nel decorso della malattia, nel caso XII per es. la febbre cominciò al quarto giorno, dopo l'inizio della malattia; per cessare poco dopo completamente, mentre nel I caso la febbre comincia appena uno o due mesi dopo l'inizio della malattia in un periodo in cui gli altri sintomi gravi andavano diminuendo d'intensità.

Già da questo riassunto appare che la febbre, a meno che non si considerino febbrili i brividi del periodo iniziale, nel quale generalmente non fu presa la temperatura, non sta in nesso diretto ed evidente coll'inizio e collo sviluppo degli altri sintomi morbosi. Nemmeno le ricadute coincidono con alterazioni di temperatura.

Deliri. — Quanto ho esposto vale specialmente per gli attacchi di sonnolenza delirante. I deliri, vivaci, simili a quelli degli alcoolisti (notisi che i casi III, V, XII, XIII non erano bevitori) non sono mai accompagnati da aumento di temperatura. Anzi nel quarto caso che fu solo temporaneamente febbrile, i deliri erano più vivaci, appunto durante le giornate afebrili. Ad eccezione del caso I, VIII e IX tutti gli altri ebbero temporaneamente delirio. Sorprendevano maggiormente i casi nei quali i malati discutevano ad occhi chiusi, gesticolando vivacemente con personaggi immaginari, di cose riguardanti le loro occupazioni giornaliere oppure maneggiavano coperte e cuscini, o passeggiavano vaneggiando su e giù per la stanza. Anche le cosiddette forme fruste possono delirare malgrado la poca gravità della malattia. In questi casi come pure nei casi in via di guarigione la tendenza a irrequietezza delirante perdura ancora a lungo durante la notte e diminuisce appena lentamente (caso II e XIII). I pazienti si possono svegliare facilmente dal delirio col semplice appello, sono da principio soporosi, poi si orientano presto e comprendono chiaramente la loro situazione. Abbandonati a sè stessi ricadono nella loro confusione delirante.

Sonnolenza. — Il caratteristico sintomo della sonnolenza, non mancò in nessuno dei casi che furono in osservazione fatta eccezione per il caso XI la cui anamnesi però non è completa.

Può essere accompagnata da deliri che però cessano sempre quando la sonnolenza raggiunge il grado di torpore profondo. L'intensità e la durata di questo sintomo è varia, talvolta è leggera sonnolenza, basta il semplice appello per svegliare l'ammalato, talvolta si tratta di profondo coma. Volendo stabilire una regola che naturalmente ha moltissime eccezioni, si potrebbe dire che nel primo stadio della malattia si nota sonnolenza a cui segue leggero sonno che può aumentare gradatamente fino al più profondo sopore per diminuire poi a grado a grado fino alle condizioni normali. Tale decorso ebbero per es. i primi due casi che dormirono l'uno quattro e l'altro due mesi secondo una curva di questo tipo e poi si risvegliarono a grado a grado. I casi IV, V, e X, dormirono pure continuamente fino alla morte che sopravvenne però molto presto. I casi VII, VIII e IX dormirono pure alcuni giorni di seguito, il caso IX anzi dormì due intere settimane, poi il sintomo cessò. In questi casi il sonno non è continuo, ma gli ammalati si addormentano spesso, improvvisamente per alcuni minuti, talvolta per più ore, si risvegliano spontaneamente, si riaddormentano presto. Questa sonnolenza durò nel caso VIII circa una settimana, nel caso VI circa un mese, nei casi XII e XIII più di quattro mesi; la lunga durata di questo sintomo nei due ultimi casi, dimostra che non si tratta di una forma più leggera del tipo di sonnolenza continua, ma dimostra che si tratta di un tipo speciale del sintomo. Fra questi due tipi di sonno

e di sonnolenza sta il III caso, il quale mostrava caratteristiche oscillazioni nella profondità del sonno. Improvvisamente si passava da uno stadio in cui l'ammalato era completamente sveglio, a uno stadio di profondo sopore. Talvolta ad attacchi di sonno profondo che duravano alcuni giorni, seguivano delle giornate in cui l'ammalato era completamente sveglio, talvolta invece i periodi di sonno e di veglia si alternavano di ora in ora.

Il sintomo del sonno e della sonnolenza è completamente indipendente dall'eventuale stato febbrile.

Degno d'osservazione, è a questo riguardo, il comportamento del I caso in cui il sopore comatoso cessa, allorchè la temperatura inizialmente normale comincia a dimostrare un'alterazione febbrile.

La spiegazione del sintomo della sonnolenza è difficile a darsi, si potrebbe ammettere come dovuto a un effetto tossico specifico del virus, sebbene non comparisca regolarmente; ma il fatto che in singoli casi il sonno perdura dei mesi parlerebbe contro una causa tossica. Si potrebbe anche ammettere che la sonnolenza non sia che il solito torpore, che si osserva in tutti i casi di aumento di pressione intracranica, in casi di tumor cerebri, idrocefalo, di estese malattie della corteccia e nella meningite. Una simile ipotesi sembra giustificatissima ed è forse parzialmente esatta, per quei casi nei quali la profondità del sonno arriva allo stadio di coma e la puntura lombare dimostra un'aumentata pressione. D'altro canto però, e specialmente nei casi più leggeri, la sonnolenza dovuta alla pressione cerebrale si differenzia da quella dovuta all'encefalite. Nella prima la sonnolenza è proporzionale allo stadio di ottusità generale, nei casi leggeri di encefalite letargica invece è caratteristica la somiglianza della sonnolenza col sonno fisiologico, perchè i pazienti si possono svegliare facilmente, e svegli non dimostrano diminuite le facoltà psichiche; abbandonati a sè stessi si riaddormentano però immediatamente, come chi ha sonno. Questa sproporzione tra ottusità mentale e sonnolenza ha però forse una certa importanza diagnostica.

L'evidente sonnolenza sorprende specialmente nelle forme fruste (VI VIII e IX) in cui la leggerezza degli altri sintomi esclude una forte pressione cerebrale. Era il sintomo che sorprende gli ammalati stessi; che del resto erano in grado di accudire in parte (VI e VIII) al loro lavoro giornaliero. Siccome in questi casi i sintomi da parte dell'oculomotore e specialmente la ptosi, sono molto accentuati, si potrebbe pensare a un'influenza suggestiva della ptosi, ma proprio in questi casi la sonnolenza cessò prima della ptosi e quindi è giusto riguardare la sonnolenza quale un sintomo a sè. Si deve anche pensare all'influenza sonnifera dell'iperemia della corteccia nell'encefalite. Fu infatti dimostrata una modica iperemia durante il sonno fisiologico. Ma per la spiegazione completa di questo sintomo manca anzitutto la nozione dell'essenza del sonno fisiologico. Se noi ammettiamo che il sonno sia una cessazione d'attività o un'attività relativamente modificata, della corteccia cerebrale la quale s'interrompa istintivamente, o se ci associamo alla teoria tossica che ammette che il sonno è uno avvelenamento dovuto alle tossine della fatica, o se ammettiamo esatta la teoria dell'interruzione intercellulare delle vie nervose in seguito al mancare del contatto dei dendriti, dobbiamo pure convenire che tutte queste ipotesi spiegano l'una o l'altra delle *qualità* del sonno ma non certo il quadro complessivo del sonno fisiologico, evidentemente molto più complicato.

Nel 1890 l'oculista Mauthner procurò di spiegare la fisiologia del sonno alla società viennese dei medici. Ciò avveniva all'epoca in cui la malattia nota col nome di nona, mieteva vittime nell'Italia settentrionale. L'interesse generale per ogni ricerca che procurasse di spiegare il sonno era quindi anche aumentato. Mauthner raccolse allora nella sua relazione tutte le malattie, nelle quali il sonno appariva quale sintomo dominante. Ricordò anzitutto la « maladie de Gayet » del 1875. Un operaio ammalò in seguito all'esplosione d'una caldaia, con una paresi bilaterale dell'oculomotorio, e contemporanea sonnolenza. L'uomo dormì per cinque mesi e poi morì. Il reperto anatomico patologico dimostrò un'inflammatione degenerativa con intensivo arrossamento, rammollimento e sclerotizzazione, quindi una vera encefalite della parete del terzo ventricolo dell'aquedotto di Silvio e della base della fossa romboidale. Questo reperto ebbe maggior valore allorchè nel 1882 Wernicke descrisse la polioencefalite emorragica acuta superiore dei bevitori, nel cui decorso si presentava sonnolenza con deliri e susseguenti paresi dei muscoli oculari e deambulazione vacillante. La malattia aveva un'esito letale entro il decimo o quattordicesimo giorno. La sezione dimostra numerose emorragie puntiformi e colorazione rosea delle masse cerebrali delle pareti del terzo ventricolo e dell'aquedotto, intorno ai vasi, cellule in via di degenerazione grassa. Nel 1887 fu descritta in Svizzera « la maladie de Gerlier » in persone che lavoravano nelle stalle. La malattia appariva endemicamente ogni anno nei medesimi cantoni e i suoi sintomi erano sonnolenza, vertigini e ptosi. Nella malattia del sonno dei Negri (nelanane) non furono generalmente osservati sintomi da parte dei nervi dei muscoli degli occhi, ma soltanto sonno, vertigine, deambulazione vacillante, demenza e grave indebolimento muscolare (però alcuni anni or sono (1912) Arndt e Cassirer descrissero un caso di malattia del sonno che aveva colpito un europeo, con ptosi e passeggera paresi dei muscoli oculari). Per quanto riguarda la nona, Mauthner si rivolse ai medici d'Italia per chiedere se durante la detta malattia si presentavano paresi dei muscoli oculari; purtroppo non ebbe risposta. Mauthner ammetteva che la nona fosse una polioencefalite epidemica acuta della sostanza grigia dei ventricoli. Se la nona e la nostra encefalite letargica, ch'è pure apparsa epidemicamente, sono la medesima malattia, bisogna riconoscere che Mauthner ebbe una giusta intuizione, perchè l'encefalite letargica è una polioencefalite superiore acuta. Un'altra malattia nella quale il sonno è sintomatico è secondo Mauthner il cosiddetto *attaque de sommeil* degli isterici (la nostra narcolessia?) nella quale si osservano ptosi e divergenza degli occhi, (Paresi del retto interno?) alterazioni dovute possibilmente alla funzione alterata o temporaneamente sospesa della sostanza grigia dei ventricoli, dovuta a imbibizione passeggera sierosa di questo tessuto (sic!); anche nell'ebbrezza si osservano alterazioni oculomotorie. I casi di Wernicke, i casi di nona, il sonno dell'ebbrezza, sono secondo Mauthner forme acute della polioencefalite superiore. La malattia del sonno dei negri, la malattia di Gayet, e di Gerlier e gli attacchi di sonno isterici sono forme croniche della medesima malattia.

L'anemia del cervello, che produce svenimento, significa una cessazione della funzione di tutte le parti del cervello e in parte anche degli organi di senso.

Tali però non sarebbero le condizioni durante il sonno stando alla teoria di Mauthner. Durante il sonno gli organi dei sensi continuano a funzionare e reagiscono

all'eccitazione e anche la corteccia cerebrale funziona, perchè altrimenti non si potrebbero spiegare i sogni. Gli eccitamenti periferici però non producono sensazioni coscienti, non raggiungono cioè le cellule corticali; deve quindi esistere un'interruzione delle vie nervose.

In che punto si deve ricercarla? L'anatomia patologica della polioencefalite con paresi dei muscoli oculari e sonnolenza dimostra che essa ha il suo centro nella *regione del nucleo dell'oculomotorio*, dunque nella sostanza grigia centrale. In favore di questa dottrina parla anche la ptosi e la paresi dei retti interni (?) nel sonno fisiologico. Anche Purkinje ammise un'interruzione consimile delle vie nervose quale causa del sonno, ammise cioè che nel sonno i gangli della base sieno riempiti di sangue e che comprimano la corona radiata. Claude e Lhermitte riferiscono la sonnolenza patologica a malattia della regione infundibolare. I nostri casi di encefalite sono una buona conferma di queste teorie del sonno, perchè la forte compartecipazione dei nervi oculari e specialmente dell'oculomotorio unita a sonnolenza son qui regolari, specialmente caratteristico è questo per i casi leggeri VI, VIII, e IX; inoltre anche il reperto microscopico dei casi venuti a sezione dimostrarono realmente gravi alterazioni mesencefaliche specialmente nel punto di passaggio tra il diencefalo e l'acquedotto di Silvio, quindi nella parete posteriore del terzo ventricolo fino alla regione del centro oculomotorio. Un'eccezione è data dal caso XI in cui la massima compartecipazione spetta alla zona corticale. Mesencefalo e metencefalo sembravano liberi da ogni processo infiammatorio, e in questo caso sussisteva una forma di delirio caratteristico, a occhi aperti senza sonnolenza, come risulta dall'anamnesi. Il numero minimo dei nostri casi non può però definire tale questione; la clinica in casi simili, può soltanto spingere a ricerche fisiologiche con esperimenti sugli animali, dai quali soltanto si può aspettare la soluzione del problema. Negli esperimenti che io feci anni or sono col dott. Karplus (Arch. f. Psych. Tom. 46) di taglio bilaterale dei peduncoli nei gatti, un giorno producemmo involontariamente una lesione grave la quale fu seguita da un'emorragia che distrusse tutta la zona interpeduncolare: osservammo allora che quest'animale continuò a dormire senza più svegliarsi fino all'uccisione avvenuta 14 giorni dopo. Esperimenti in questo senso sarebbero certamente proficui.

Ma tutte queste teorie, di interruzioni delle vie nervose tra gli organi dei sensi e la corteccia cerebrale, oppure di un'inibizione della funzione corticale dovuta a un centro del meta o del mesencefalo risvegliano un certo senso di dubbio in tutti quelli che ricordano che il cane scerebrato di Goltz presentava un'alternanza regolare tra sonno e veglia come i cani normali. E quindi perdura il dubbio se il sonno nell'encefalite letargica sia da riguardarsi come un sintomo generale quale la febbre, l'aumento di pressione, il meningismo, ecc., oppure quale un sintomo locale quali le paresi. Ma ad ogni modo, questi stati di sonnolenza, furono osservati spesso nelle encefaliti. Io vorrei esprimere il dubbio che, più tardi nella discussione degli esami istologici apparirà anche più giustificato, che questi casi di encefalite infiammatoria a carattere letargico osservati di tanto in tanto, ai quali si deve ascrivere anche il caso di Gayet, non sono che casi sporadici della nostra malattia, apparsa ora epidemicamente e che credo identica alla epidemia di *nona* del 1890 e alla malattia del *sonno* di Tübinga del 1712.

Meningismo. Tipici per l'inizio della malattia sono i leggeri sintomi meningei.

generalmente appena accennati ma sempre evidenti, tanto che quasi tutti gli ammalati giunsero in clinica colla diagnosi di meningite. La base anatomica del meningismo sta nell'aumentato essudato sieroso e nelle alterazioni di carattere infiammatorio infiltrativo delle meningi. Tali sintomi spariscono generalmente presto. I sintomi più comuni, oltre la cefalea, sono la sensibilità alla pressione dei bulbi, accenno a rigidità e a sensibilità alla pressione della nuca, la sensibilità alla percussione del cranio. Più raro è il sintoma di Kernig. Non fu mai notata dolorabilità nel sollevamento di pliche cutanee, talvolta si notò iperestesia della pianta del piede; p. e. nel I caso durante il periodo di sopore profondo, in cui l'ammalata non reagiva in nessun altro modo, si osservavano lievi movimenti di difesa in seguito allo strisciamento sulla pianta del piede.

Furono osservati inoltre forti sbadigli (I caso), trisma (II caso), singulto (V caso). L'intensità dei sintomi meningei varia di caso in caso. Più sviluppata che in tutti gli altri casi era nel II (che poi guarì completamente) erano presenti rigidità della nuca e della schiena, sensibilità alla pressione dei bulbi e perfino trisma e Kernig per alcuni giorni. Il polso non mostrò in generale alterazioni tipiche, soltanto una volta durante il coma profondo (I caso) discese a 44 pulsazioni. Questo fenomeno però rimase singolo. Le forme fruste non mostravano sintomi meningei, è incerto se dato il decorso più mite non li abbiamo mai avuti, oppure se essendo generalmente venuti a osservazione appena in un decorso secondario il meningismo fosse già scomparso.

Liquido cerebro spinale. — Alla puntura lombare la pressione si mostrò spesso aumentata (casi I, II, IV, V, XI), tanto che il liquido sgorgava a getto benchè la puntura fosse fatta mentre l'ammalato era disteso. Questi cinque casi erano tutti casi gravi e la puntura fu fatta già all'inizio della malattia.

Le forme fruste VI, VIII e IX non avevano pressione aumentata. Dei casi gravi il III e XIII non mostrarono pressione aumentata nè all'inizio della malattia, nè più tardi. Il liquido era sempre chiaro acquoso se si eccettua l'XI caso d'encefalite emorragica, in cui era giallo verdiccio. L'albumina complessiva misurata secondo Nissl superò in qualche caso il quantitativo normale di 2.2 e precisamente nel I caso l'indice raggiunse 5.5, nel XII 2.5, nell'XI 2, in tutti gli altri casi si mantenne tra 0.5 e 1.

La Nonne Apelt fu leggermente positiva in 6 dei 9 casi esaminati. Leggera formazione di reticolo si osservò nel caso I e XII casi che avevano anche un aumento di albumine. Una leggera pleocitosi sembra esser regolare. Valori altissimi sono rari, una volta soltanto trovammo 100 cellule nel millimetro cubo (caso di encefalite emorragica). Valori tra 10-20 e più sono comuni; specialmente rimarchevole è il valore alto del quoziente dei polinucleati; p. e. nel I caso vi sono soltanto 3 linfociti rispetto a 34 polinucleati, nel II caso 8 linfociti su 11 polinucleati, nel V caso 4 linfociti su 8 polinucleati, nel caso XII 15 linfociti su 11 polinucleati; ma anche nei casi rimanenti il numero dei polinucleati si dimostrò superiore al normale. Il liquido fu sempre sterile, una sola volta fu possibile coltivarne uno streptococco (caso VI) e non fu possibile il controllo per il rifiuto dato dalla paziente di sottomettersi alla puntura lombare una seconda volta. La prova di Wassermann nel liquido fu sempre negativa.

Sangue e orina. — La prova di Wassermann fu sempre negativa nel siero. Nell'orina non si rinvennero mai componenti patologici.

Finora abbiamo discusso i sintomi generali dell'encefalite letargica, ora descriveremo i sintomi i quali dipendono dalla localizzazione dei processi infiammatori nel sistema nervoso centrale.

Alterazioni oculari. — Si è notato già da principio che tutti questi sintomi guariscono completamente, quando il paziente sopravvive. Più comuni e quasi caratteristiche per la malattia sono le alterazioni oculari motorie che compaiono sotto le forme più svariate.

La paresi dell'oculomotorio è la più comune. Il fatto, che la paresi è quasi sempre bilaterale e che le reazioni pupillari e l'accomodazione rimangono generalmente integre rende probabile l'origine nucleare delle paresi. Il sintoma più rimarchevole e più tormentoso per i pazienti è la ptosi (I, VI, VIII, IX caso) sintoma, che da principio, dato lo stadio di spossatezza degli ammalati, può venir scambiato con un sintoma fisiologico dovuto alla sonnolenza. In casi eccezionali si osservano anche alterazioni pupillari. Se l'oculomotorio è il nervo più comunemente attaccato nella malattia, vi sono però anche alterazioni dovute ad altri nervi oculari p. e., nel II e VII, caso alterazioni dovute all'abducente. Oltre alle paresi nucleari sussistono probabilmente anche paresi sopranucleari dello sguardo. P. e. nel caso III è alterato il movimento laterale dello sguardo. Il caso XI ha il comportamento caratteristico di una paresi corticale dello sguardo, sussiste deviazione coniugata da una parte, ma dall'altra paresi dello sguardo. Nistagmo fu osservato talvolta. Molti casi (X, XII, XIII) non mostrarono durante tutto il decorso alterazioni dei muscoli degli occhi.

L'esame del fondo dell'occhio dimostra in singoli casi alterazioni. Nel I caso causa l'escavazione glaucomatosa anteriore l'esame del fondo dell'occhio non dette risultati netti, nel III caso la falce temporale della papilla appare un po' sbiadita, il VII caso aveva una neurite retrobulbare che causava un'evidente ambliopia che guarì ma residuò un impallidimento della papilla dal lato temporale, a sinistra, e a destra un impallidimento dell'intera papilla; il XIII caso presenta un'atrofia incipiente dei nervi ottici.

Alterazioni bulbari. — Si osservano paralisi e paresi anche nei territori innervati dagli altri nervi cranici. E a un'esame accurato, non può sfuggire, che in quasi tutti i casi sussistono dei sintomi bulbari. Il I, III e X caso presentano alterazioni temporanee della deglutizione. Il singhiozzo del IV caso dimostra un'infiammazione della zona d'origine del frenico già all'inizio della malattia, il IV caso una alterazione del nervo vago che portò l'ammalato a morte.

Molto strane sono le alterazioni bulbari del XII caso. L'impossibilità di muovere esattamente labbra e lingua, di sollevare il palato, i disturbi deglutitori senza conseguenti segni di atrofia, sebbene sieno durati più mesi, i riflessi del palato e della laringe integri, infine le alterazioni fonetiche disartriche, che arrivarono fino alla completa inibizione della favella, (pur rimanendo integra nell'ammalato la comprensione dei discorsi e l'ortografia) ci obbligano a rinunciare alla diagnosi di localizzazione bulbare dell'encefalite (polioencefalite inferiore) ed ammettere una paresi sopranucleare che origina la sindrome clinica di una paralisi pseudobulbare.

Paresi delle estremità. — Paralisi, paresi, o almeno alterazioni dei riflessi nelle estremità sono sintomi comuni. Possono però mancare. Nel I caso abbiamo osservato già da principio un aumento dei riflessi a destra, e una leggera paresi delle estremità supe-

riori ed inferiori destra, che crebbe fino a completa paralisi del braccio destro, durante il sopore susseguente.

Contemporaneamente si osserva Babinski bilaterale, clono del piede evidente a destra, e a sinistra aumento clonico dei riflessi. Tutti questi sintomi cessano poi completamente. Nel II caso non si osservarono paresi, ma Babinski evidente a destra, e riflessi aumentati all'estremità inferiore destra, a sinistra fenomeno di Babinski accennato; tutti questi sintomi sparirono poi completamente. Il III, V, VI, VIII, IX, X, XI, XII, XIII caso non presentano né sintomi di paresi né alterazioni dei riflessi delle estremità. Il IV caso presenta una paresi della estremità superiore destra, specialmente sviluppata nei muscoli della spalla. Nel VII caso si osserva già all'inizio paraparesi spastica di ambedue le estremità inferiori e corrispondentemente riflessi aumentati e Babinski. Per questi casi si deve ammettere che la via piramidale sia stata intaccata da processi infiammatori probabilmente nella regione del ponte.

Tono muscolare aumentato. — Un altro sintomo caratteristico è dato da una rigidità delle estremità che perdura talvolta settimane e mesi. Questo sintomo fu osservato nel I, II, IV, VII, e XII caso.

Nel II caso, il tono muscolare aumentato si estende anche ai muscoli dorsali e fa giacere la paziente rigida come un pezzo di legno. Il tono sparisce poi completamente. Nel IV caso, il tono aumentato era accompagnato da contratture delle estremità inferiori. Il XIII caso presenta un tono leggermente aumentato dell'arto superiore destro e una contrattura continua statuaria della parte destra della faccia.

È noto, specialmente dopo la pubblicazione dei casi di Wilson, che il tono aumentato delle estremità è dovuto probabilmente ad alterazioni patologiche del nucleo lenticolare e del corpo striato. Lo sviluppo dell'encefalite si svolge, come vedremo poi, in tutta la sostanza grigia, ma specialmente nei gangli della base, quindi anche nel nucleo lenticolare, e nel corpo striato. Noi potremmo spiegarci bene il tono aumentato dei nostri ammalati con alterazioni infiammatorie del nucleo lenticolare. Il I caso che presentava tono evidentemente aumentato nelle estremità inferiori aveva delle alterazioni profonde e vaste in questo nucleo.

Il tono muscolare patologicamente aumentato perdura spesso oltre la fase acuta della malattia, e alcuni autori accennano alla somiglianza di questi casi colla *paralysis agitans sine agitatione* (P. Marie, M. de Lévy, Reinhart Seipel). Furono descritti anche casi di tono aumentato con tremori.

Marinesco ammette che il tono aumentato con tremore sia causato da alterazioni morbose della substantia nigra.

L'atetosi in questi casi è dovuta probabilmente a focolai encefalitici della regione del talamo.

Da quanto ho esposto risulta evidente che la sintomatologia dell'e. l. può essere molto vasta, perchè i sintomi sono dovuti alle varie localizzazioni del processo morboso nell'encefalo. E con una localizzazione speciale si può anche spiegarne il fatto osservato una volta sola (nel IX caso) in cui la reazione vestibolare del braccio destro nell'esame delle funzioni cerebellari sembrava scomparsa.

Atassia. — Sovente si osservano disturbi atassici che possono far pensare a un'eventuale compartecipazione del cervelletto. Nel I caso la deambulazione caratteristicamente vacillante, fu osservata già nei primi giorni della malattia dagli stessi fa-

migliari. Ben presto la paziente vacillava anche nella posizione eretta, deviava a destra nei tentativi di deambulazione, mostrava un tremore atassico delle estremità superiori, che rimane evidentemente fino a che i sintomi più gravi sopraggiunti, li mascherarono. Il III caso presenta pure deambulazione vacillante, fenomeno di Romberg, il V deambulazione vacillante. Nel VII la malattia incomincia con vertigine e con deambulazione malsicura, la paziente ha l'impressione di esser ebbra, in clinica presenta un grave tremore atassico non soltanto delle estremità superiori ed inferiori, ma anche del busto e della testa, che presenta esagerazione coreica ad ogni movimento volontario, e irrequietezza motoria coreica anche quando la paziente sta ferma. Presentemente la paziente uscita di clinica dopo cessati quasi tutti gli altri sintomi presenta in seguito alla persistenza benchè minima dell'atassia e del tremore, causa il nistagmo a cui fu già accennato, all'incirca il quadro clinico d'una sclerosi multipla e tale verrebbe diagnosticata se non avessimo constatato l'antecedente fase soporosa della malattia. Così credo esatta la diagnosi di encefalite anche in questo caso, specialmente se consideriamo che anche in altri casi singoli sintomi e singoli fenomeni di paralisi preesisteranno anche dopo cessati i sintomi generali.

È difficile fare una diagnosi differenziale tra le encefaliti che colpiscono specialmente la base e che non producono sintomi generali e la sclerosi multipla a placche.

Appena il decorso della malattia chiarisce tali casi. Simmerling e Ræcke hanno accennato nel loro riassunto del materiale riguardante la sclerosi multipla, alla stretta relazione che corre tra questo morbo e l'encefalite. Anzi con riguardo all'impossibilità di una diagnosi differenziale e alla frequenza colla quale la sclerosi multipla si presenta in forma cronica con ricadute a tipo acuto, tendono a riguardarla quale un'encefalite infettiva, le cui esacerbazioni sono causa delle singole ricadute. Discuterò poi nella parte anatomica quest'ipotesi. Negli ultimissimi tempi fu pubblicato un lavoro clinico sperimentale di Kuhn e Steiner, i quali pretendono d'aver scoperto il germe infettivo della sclerosi a placche. Ora è certo che la polioencefalite non è malattia univoca colle mielencefaliti ora descritte, ma può dare gli stessi sintomi se attacca il ponte dove le parti bianche e grigie sono stratificate e intrecciate intimamente in modo che non è possibile un'inflammazione di una sola delle due sostanze.

Dagli autori modernissimi (Naef) furono descritti inoltre ripetutamente nella encefalite letargica sintomi di atassia cerebellare.

Sintomi vegetativi. — Furono notati nell'encefalite letargica anche sintomi che si devono riferire al sistema autonomo.

Gli autori francesi osservarono frequentemente sintomi vasomotori, e probabilmente anche i decubiti che non si poterono evitare neanche colle cure più assidue, sono causati da disturbi vasomotori. Quale sintoma vegetativo si deve riguardare anche la glicosuria dell'VIII caso che sorse all'improvviso unita a oftalmoplegia e guarì poi completamente senza cura specifica. Inoltre si deve anche affacciare l'ipotesi, che la febbre, col suo decorso atipico, senza nessun nesso evidente coll'intensità degli altri sintomi, sia da considerarsi semplicemente quale un'ipertermia causata da localizzazione di focolai encefalitici nei centri termici dell'ipotalamo o dello striato. E si ricordino anche l'anisocoria e l'accomodazione torpida delle pupille quali sintomi di natura eventualmente autonoma.

Tipo a decorso cronico. — In singoli casi l'encefalite letargica può avere un de-

corso cronico. Il caso XII venne a morte dopo due anni e presentò focoli encefalitici antichi e recenti, che in un ammalato che dopo superata una encefalite acuta presentò un periodo di evidente miglioramento per cadere poi in uno stato di cachessia cronica, in cui si alternavano periodi di calma a mesi d'irrequietezza coreico-atetotica, si possono spiegare soltanto ammettendo che il virus dell'encefalite letargica, non sia stato vinto completamente durante il periodo acuto della malattia, ma sia sopravvissuto nel sistema nervoso centrale ed abbia quivi continuato la sua opera deleteria determinando cronicamente delle riacutizzazioni intermittenti. Tale decorso sebbene molto raro mi sembra degno di attenzione anche perchè ha una certa somiglianza con quei casi rarissimi in cui da una poliomielite anteriore acuta si sviluppa una cosiddetta atrofia muscolare spinale progressiva (poliomielite anteriore acuta) e anche perchè illumina un poco lo sviluppo a *poussée* della sclerosi a placche. Osservai anche un secondo caso che si deve forse considerare cronico. È un'osservazione però appena da 8 mesi; mi riservo quindi un giudizio definitivo sul suo conto. In tutta la letteratura sull'encefalite letargica si trova descritto oltre al mio un solo caso di encefalite letargica a decorso cronico (Ascoli).

Così vediamo aumentare il polimorfismo dell'encefalite letargica quanto più ci approfondiamo nello studio del suo quadro morboso. Le ricerche anatomiche dimostrarono che l'infiammazione si estende spesso fino al midollo spinale. È quindi possibile che una polioencefalite si presenti con sintomi mielitici, come sarebbe possibile una poliomielite con sintomi di encefalite.

Diagnosi, terapia, prognosi. — In genere si deve far diagnosi di encefalite letargica quando a un breve periodo prodromico con sintomi da raffreddamento segue meningismo, sonnolenza, eventualmente disturbi oculomotori, movimenti coreici o atassici e la diagnosi sarà da considerarsi certamente esatta se la puntura lombare darà un liquido chiaro con punta o minima pleocitosi e con prevalenza relativa di polinucleati. Se invece mantenendosi uguali gli altri sintomi, si trovasse forte pleocitosi, sarà più opportuno aspettare per escludere una meningite. Quando mancano completamente i fenomeni intestinali si può escludere a priori un'eventuale sintomatologia da intossicazione per l'ingestione di alimenti guasti (botulismo).

Quale terapia abbiamo tentato nei nostri ammalati l'urotropina e nei casi afebrili le iniezioni di latte, ma non fu osservata con sicurezza nessuna influenza notevole sul decorso della malattia. Lo stesso valga anche per l'effetto delle iniezioni intraveneose di vaccini streptococcici, di elettroargolo, e le iniezioni ipodermiche del liquido c. r. dei pazienti stessi. È molto difficile giudicare l'effetto di mezzi terapeutici, se non è immediato, in una malattia che ha un decorso così irregolare e guarisce spesso *ex e se*. Con riguardo ai reperti di Bernhard è consigliabile l'uso terapeutico di siero di plostreptococcico o pneumococcico. La prognosi *quo ad vitam* dev'esser molto riservata (mortalità circa il 40 %). Non è da temersi la gravità del quadro morboso, nè la febbre, nè la profondità del sopore durante il quale riesce sempre di mantenere in vita il paziente colla nutrizione artificiale, quanto un eventuale imprevedibile propagarsi dei focolai nella midolla allungata.

Per quanto riguarda la guarigione delle paralisi, la prognosi è buona; le paresi oculomotorie guarirono tutte completamente anche se perdurarono per mesi. Meno

buona la prognosi per quanto riguarda i disturbi coreico-atetosici, l'eventuale obnubilamento delle facoltà psichiche, l'eventuale trasformazione in malattia cronica.

Reperto anatomo-patologico. — Veniamo ora alla discussione delle alterazioni anatomo-patologiche. Dobbiamo distinguere: a) le alterazioni anatomo-patologiche dei casi acuti; b) le alterazioni dei casi morti per malattia intercorrente dopo superata un'encefalite; c) le alterazioni anatomo-patologiche dei casi cronici.

A 1. Le alterazioni macroscopiche dei casi acuti. — La dura madre è sempre inalterata. I vasi delle leptomeningi sono sempre fortemente iniettati. Si nota spesso edema, che in singoli casi può esser molto abbondante; in tali casi l'aracnoide si presenta staccata dalla superficie cerebrale da una massa di liquido sieroso, lievemente opalescente. Sono rarissime le emorragie sotto le leptomeningi, la pia è facilmente staccabile, non ingrossata. Non si notarono mai raccolte purulente. Queste alterazioni sono omogeneamente diffuse su tutta la superficie e non sono più marcate alla base, o intorno alla fessura di Silvio. La massa cerebrale appare un po' rammollita; alla superficie di taglio presenta un'iperemia acuta generale con notevole arrossamento della corteccia i cui vasellini fortemente iniettati sporgono come nelle punture da pulci. La sostanza grigia, dei gangli e della base, è pure iperemica e si differenzia nettamente dalla sostanza bianca circostante. In genere tutto il cervello appare edematoso con consistenza diminuita. Talvolta l'uno dei due emisferi cerebrali appare più colpito dell'altro. Anche la regione dei corpi quadrigemini, del ponte, del bulbo, si presenta fortemente iperemica con scolorimento grigio rossiccio della sostanza grigia, che appare rigonfia e di consistenza diminuita. Il midollo spinale è pure iperemico e presenta in certe zone, specialmente nella sua parte superiore, colorazione rossiccia, ed edema della sostanza grigia delle corna anteriori e posteriori. Sono molto rare le emorragie visibili macroscopicamente, che però esistono talvolta. Il caso XI, p. e., presentava numerose emorragie della corteccia cerebrale; in singoli punti anzi la sostanza corticale era sostituita da una vera poltiglia sanguinolenta.

B 1. Alterazioni macroscopiche nel caso I, che morì per malattia intercorrente dopo superata un'encefalite. — Nel I caso non trovammo nè edema nè iperemia ma una raccolta di liquido sieroso sotto le leptomeningi che non si può considerare quale essudato infiammatorio ma corrisponde a un idrocefalo esterno *ex vacuo*, cioè a una raccolta di liquido tra il cervello rimarchevolmente rimpicciolito e la scatola cranica. Le leptomeningi sono pallide, lucenti, un po' ingrossate; in singoli punti aderiscono alla superficie del cervello. Il cervello stesso è molto pallido, è piccolo, e singole circonvoluzioni appaiono ipotrofiche. Le sezioni non dimostrano macroscopicamente nulla di anormale. Soltanto un esame microscopico attento potè dimostrare le tracce della malattia pregressa.

C 1. Alterazioni macroscopiche del caso cronico (II). — Le alterazioni macroscopiche si limitano all'atrofia di singole circonvoluzioni cerebrali con assenza d'iperemia e di edema.

A 2. Reperto microscopico nei casi acuti. — Il quadro microscopico delle alterazioni nei casi acuti, è tipico e sempre uguale, se si eccettuano singole minime variazioni individuali. Consiste essenzialmente in focolai d'infiltrazione che attaccano tanto il parenchima che i vasi della sostanza grigia specialmente della corteccia, dei gangli

della base e della midolla allungata, in focolai neuronofagi e in focolai d'infiltrazioni delle leptomeningi.

Le *leptomeningi* sono sempre intaccate, ma le alterazioni sono minime, le parti basali non sono attaccate con predilezione, i focolai sono sparsi, formati da poche cellule rotonde, disseminati tra le lamelle rallentate dell'aracnoide. L'infiltrazione è più densa intorno ai vasi, la pia non appare infiltrata. (fig. 1).

L'infiltrazione è composta in gran parte da linfociti, singole cellule rotonde più grosse, singole plasmacellule e cellule reticolate e, lo ripeto, non vi sono sedi di predilezione nella regione del ponte o dell'allungata. Le leptomeningi spinali non presentano alterazioni. Discuteremo poi i rapporti tra le alterazioni delle meningi e le alterazioni del parenchima nervoso sottostante.

Le alterazioni del parenchima nervoso sono date da focolai infiammatori con : a) infiltrazioni vascolari, b) infiltrazioni parenchimatose, c) focolai di neuronofagia che attaccano specialmente la sostanza grigia corticale, gangliare, pericavitaria centrale, la sostanza grigia dei corpi quadrigemini, della calotta, della sostanza reticolata, del ponte, del bulbo, sviluppandosi ora più nell'una ora più nell'altra regione, talvolta in nesso continuo, talvolta formando dei focolai minori anche microscopici. Nel cervello e nel midollo spinale dove la sostanza bianca è nettamente divisa dalla grigia e dove l'irrorazione sanguigna proviene da vasi diversi, la sostanza grigia mostra una certa elettività per il virus, mentre la sostanza bianca resta quasi sempre inalterata, ed è interessata soltanto nella regione del ponte dove sostanza bianca e grigia sono disposte a strati e intimamente connesse.

Nella sostanza grigia stessa sono attaccate di preferenza la sostanza grigia pericavitaria, la parete posteriore dell'infundibolo, la regione subtalamica, la sostanza grigia dei nuclei rossi che si continua nella *substantia nigra Soemmeringi*, la *substantia reticularis tegmentis* e la base e i nuclei dorsali della fossa romboidale. Il cervelletto partecipa all'iperemia generale ma di solito i vasi e il parenchima non sono infiltrati. Osservai una volta dei piccoli focali neuronofagi nel nucleo dentato e nell'oliva. I nervi cranici furono trovati integri in tutti i casi da noi osservati; fu esaminato specialmente il nervo ottico. È però probabile che, in singoli casi, vi sieno alterazioni dell'ottico, perchè *clanicamente* furono osservate neuriti retrobulbari ed altre alterazioni (casi I, III, VII e XIII). La sostanza grigia della corteccia presenta microscopicamente nei punti dove macroscopicamente era edematosa, delle lacune e degli allargamenti degli spazi perivascolari.

a) *Le alterazioni più spiccate si osservano intorno ai vasi della sostanza grigia in forma d'infiltrazione.* In tutto il sistema nervoso centrale, ma specialmente nella sostanza grigia, i vasi sono fortemente iniettati, tanto da poterne seguire facilmente il decorso fino ai capillari anche in zone dove non si notano altre alterazioni morbose. Nella sostanza grigia questi vasi iperemici (figg. 1, 3, 5, 6, 7) presentano un'infiltrazione parvicellulare, che li differenzia nettamente dal tessuto circostante già all'ingrandimento dato da una lente semplice, specialmente se il preparato è colorato con azzurro di metilene o con tionina (figg. 2 e 5 Gf). L'infiltrazione si forma soprattutto nell'avventizia vasale che appare lamellata e nelle cui maglie le cellule sembrano come prese in una rete. Talvolta, le maglie dell'avventizia sono completamente piene di cellule rotonde, i vasi più piccoli invece sono generalmente semplicemente circondati da cellule

disposte in serie. L'infiltrazione vasale non si prolunga necessariamente lungo tutto il decorso del vaso, ma spesso ne circonda soltanto brevi tratti, cessa di solito ai precapillari, può però prolungarsi anche a questi e in certi casi anche ai capillari e talvolta anzi i precapillari che sboccano nei vasi più grossi non infiltrati possono essere circondati da cellule d'infiltrazione. Dico qui intenzionalmente sboccano, perchè i vasi infiltrati sono generalmente vasi a pareti sottili quindi, probabilmente vene e sono precipuamente le vene di medio calibro e i vasi minimi che non hanno strato muscolare, quelli che sono circondati da infiltrazione. Non trovai mai, o tutt'al più alcune poche cellule d'infiltrazione, alla periferia di vasi che avevano uno strato muscolare sviluppato. Se un vaso infiltrato passa dalla sostanza grigia alla sostanza bianca si osserva spesso che il manicotto d'infiltrazione, cessando improvvisamente, non accompagna il vaso nel suo decorso nella sostanza bianca. Quando è possibile seguire una vena infiltrata attraverso la sostanza nervosa fino alla superficie della corteccia o del bulbo, o meglio nella regione peduncolare o del ponte si osserva talvolta il passaggio diretto dell'infiltrazione vasale della sostanza cerebrale nell'infiltrazione delle leptomeningi, non si può però assolutamente riguardare tale comportamento come regolare, perchè più spesso l'infiltrazione cessa prima.

Le parti interne delle pareti vascolari sono di solito libere da infiltrazione, soltanto in qua e in là si osservano singole cellule probabilmente migratorie.

L'infiltrazione è data in gran parte da piccole cellule, con nucleo rotondo, ricco di cromatina, circondato da un breve alone protoplasmatico, probabilmente linfociti. Osservati coll'immersione si osservano abbastanza frequentemente linfociti nell'atto di attraversare l'intima. Il corpo è in parte già conficcato nella parete vascolare, in parte sta ancora nel lume vasale. Questo fatto dimostra che almeno una parte dell'infiltrazione parvicellulare è data certamente da linfociti. Ma si vedono spesso in gran numero altre piccole cellule con nucleo rotondo, più chiaro, e con protoplasma più abbondante che corrispondono alle plasmacellule giovani descritte più volte nella paralisi progressiva. Nissl decise di riguardare queste cellule e le plasmacellule che eventualmente ne derivano quali cellule derivate dai linfociti. Si osservano inoltre anche molte cellule con grossi nuclei polimorfi, con numerosi granuli di cromatina, i cosiddetti poliblasti, oltre a ciò regolarmente alcune vere plasmacellule riconoscibili per la loro grossezza, per il loro nucleo chiaro con strie di cromatina raggiate, per la rarefazione del protoplasma attorno al nucleo, per i granuli metacromatici nel protoplasma; infine sieno ricordati fra le cellule d'infiltrazione i leucociti polinucleari (fig. 4^a - L K) che osservai in certi punti al loro passaggio attraverso la parete vascolare. È strano il fatto che si trovarono più spesso cellule polinucleate nei vasi della corteccia cerebrale. Cellule reticolate, cellule a granuli grassi riempite di detriti si osservano soltanto raramente nelle guaine vascolari dei casi acuti. E soltanto in singoli casi si osservano cellule in via di degenerazione grassa nelle guaine vascolari preparate coll'acido osmico; talvolta, si osservano nell'avventizia delle cellule nastriformi, riempite di granuli grassosi, che dalla forma del loro nucleo danno l'impressione di cellule avventiziali, molto raramente si osservano monociti. Il rapporto di quantità tra le cellule d'infiltrazione, corrisponde all'incirca all'ordine in cui le ho ricordate, però non è costante; nel XI caso p. e. trovai dei piccoli vasi circondati quasi esclusivamente da plasmacellule, che ricordavano un epitelio piatto come quello

che si osserva nella paralisi progressiva (fig. 3^a - Pz) e singoli poliblasti che contengono resti di nuclei estranei, fagocitati, e tra questi singoli linfociti. La questione della derivazione, ematogena od istogena delle cellule d'infiltrazione, cioè delle piccole cellule rotonde, dei poliblasti e delle plasmacellule che vengono annoverate tra questi, fu risolta dalla maggioranza degli studiosi nel senso dell'origine ematogena, cioè da linfociti, sia nell'infiltrazione vascolare della paralisi progressiva, che nella poliomielite o encefalite. L'ipotesi che le plasmacellule derivino da cellule avventiziali proliferate e che d'altro canto le cellule rotonde derivino da divisione di cellule avventiziali cresciute e divenute libere va perdendo negli ultimi anni molti aderenti. Però anche riguardando come dimostrata l'origine ematogena, per la maggior parte delle cellule d'infiltrazione, e volendo riguardare il quadro spesso osservato del passaggio dei linfociti dal lume del vaso attraverso l'intima quale una dimostrazione palpabile per il fatto, pure vi sono d'altro canto dei reperti, i quali dimostrano, che l'avventizia non ha una parte esclusivamente passiva e topica, per raccogliere nei suoi strati e nelle sue maglie le cellule eterogenee, ma che singole cellule avventiziali si staccano dalla compagine delle altre e si possono trasformare realmente in cellule d'infiltrazione. La fig. 4 e la fig. 4-A riproducenti il talamo del IV caso, dimostrano chiaramente questo rapporto. In quei vasi nei quali non si osserva ancora una vera infiltrazione delle pareti, si può scorgere più facilmente che singole cellule avventiziali appaiono come gonfie, sia in seguito all'ingrandimento del nucleo che normalmente a forma di bastoncino, ora si presenta a forma di fuso, sia in seguito a una raccolta maggiore del normale di protoplasma chiaro (fig. 4 e 4 A-a). Da principio, le cellule hanno sempre l'aspetto fusiforme e sono ancora connesse con ambedue o almeno con uno degli apici col rimanente tessuto avventiziale, (fig. 4-b), poi a poco a poco prendono la forma sferica si staccano completamente dal loro punto d'origine e vengono a trovarsi in mezzo alle maglie dell'avventizia coll'aspetto di cellule rotonde, libere, grandi. Non è possibile dimostrare con sicurezza cosa avvenga poi di queste cellule, se si trasformino in poliblasti, o se si dividano per formare l'infiltrato parvicellulare. Spesso si osservano, in preparati fatti col metodo di Marchi, cellule allungate che presentano il protoplasma ripieno di piccoli granuli neri, sono aderenti alla parete vasale e sembrano pure di origine avventiziale.

L'infiltrazione, come detto, colpisce l'avventizia che appare stratificata in modo che ad uno strato di cellule d'infiltrazione segue uno strato di tessuto avventiziale. Se durante la fissazione del preparato il vaso si restringe per raggrinzamento, l'infiltrazione viene ad essere completamente aderente alla parete vasale, e lo spazio perivascolare rimane vuoto, la parete vasale sembra quindi di solito intatta, anche dove si osservano delle piccole emorragie perivascolari. Le *emorragie* sono di solito minime e limitate allo spazio perivascolare. Nel parenchima nervoso non vi sono emorragie. Piccole emorragie si osservano regolarmente in tutti i casi venuti a sezione. Sono rare nella corteccia cerebrale (fig. 6), frequentissime nei gangli della base e sulla parete infundibolare posteriore (fig. 5), abbastanza frequenti alla base della fossa romboidale. Si tratta verosimilmente di emorragie per diapedesin, avvenute in seguito ad aumentata permeabilità delle pareti vascolari perchè non si notano soluzioni di continuo e perchè se l'uscita del sangue avvenisse per *rhexim* data la forte iperemia, si formerebbe una vasta infiltrazione nel tessuto circostante con conseguente distru-

zione del parenchima, cosa che non avviene. Il fatto che le emorragie si limitano allo spazio perivascolare dimostra che si tratta di formazioni realmente esistenti e non di prodotti artificiali. Soltanto nell' XI caso che ebbe in genere un decorso atipico si notano emorragie estese per 1 o 2 circonvoluzioni. In questo caso però si nota anche una evidente degenerazione delle pareti vascolari che hanno parzialmente aspetto ialino, e sono parzialmente edematose, si notano inoltre emboli e trombi e soluzioni di continuo nelle pareti vascolari che spiegano le vaste zone necrotiche infarcite di sangue che si estendono dalla pia fino alla sostanza bianca. Il tessuto nervoso è letteralmente sostituito da una massa di cellule in via di degenerazione grassa (fig. 16, metodo di Marchi).

È degno di nota il fatto, che nel sangue stesso che riempie completamente i vasi della sostanza grigia dei casi di encefalite si osservano molte cellule granulose. Si tratta probabilmente di cellule fagocitarie (*Abraumzellen*) immigrate nel lume vasale. Si notano anche numerosi polinucleati.

I vasi della sostanza bianca non presentano alterazioni morbose; soltanto nell'immediata vicinanza dei focolai morbosì della sostanza grigia si nota, nella sostanza bianca, qualche singolo vaso leggermente infiltrato. Nella capsula interna o esterna si osservano talvolta dei vasi che decorrono al limite tra sostanza bianca e grigia e sono infiltrati esclusivamente dalla parte della sostanza grigia.

b) *Alterazioni del parenchima nervoso.* Veniamo ora alla descrizione delle alterazioni istologiche acute del parenchima nervoso. Si possono distinguere due specie di alterazioni:

1. Infiltrazione a focolai del parenchima;
2. Distruzione di cellule gangliari dovuta a neuronofagia, o a degenerazioni cellulari.

È bene premettere che le alterazioni interstiziali attaccano specialmente la sostanza grigia e sono nel maggior numero dei casi contemporanee alle alterazioni vasali (figg. 1, 6, 7). Si notano però talvolta indipendentemente dalle alterazioni vasali. Vi sono focolai vascolari con tessuto circostante integro (fig. 3) infiltrazione parenchimatosa con vasi apparentemente inalterati (figg. 8 e 9) e neurocitofagia in zone dove il tessuto e i vasi circostanti sembrano scevri da alterazioni morbose (figg. 10 e 12). Piccoli focolai neuronofagi, con distruzione di una o due o al massimo un piccolo gruppo di cellule nel bulbo e nei gangli della base possono anzi essere considerati tipici e sufficienti per differenziare la letargica da altre forme di encefalite.

Per quanto riguarda l'eventuale nesso tra i focolai della sostanza grigia e i focolai delle meningi vale quanto fu detto a proposito dell'infiltrazione vasale: i focolai corrispondono talvolta, ma nella sostanza grigia della corteccia non raggiungono mai la superficie e si limitano generalmente agli strati medi e profondi.

I focolai d'infiltrazione della sostanza grigia non presentano generalmente un limite netto, il passaggio al tessuto sano si fa gradatamente. L'intensità dell'infiltrazione del parenchima varia moltissimo, vi sono focolai in cui si osservano soltanto poche cellule con nuclei in via di divisione ed altri in cui il tessuto è letteralmente inondato da elementi patologici, che possono in certi casi essere talmente numerosi da rendere, specialmente se vi è concomitante distruzione di cellule nervose, irriconoscibile la struttura del tessuto, p. es. la statificazione della corteccia (figg. 6 e 7). Anche

nel parenchima l'infiltrazione è composta da piccole cellule rotonde con scarso protoplasma, le cosiddette cellule linfoidi. È difficile dire da dove queste cellule derivino e come si debbano considerare perchè in un preparato istologico si esamina una fase evoluta non un'origine, e il susseguirsi dei fatti si può soltanto dedurre, con congetture più o meno probabili dai diversi gradi delle alterazioni coesistenti.

Si può ammettere quasi con certezza una emigrazione di linfociti e di altre cellule mononucleari, con scarso protoplasma, dai vasi e specialmente dalle pareti vascolari infiltrate, perchè spesso si vedono file di cellule irradiarsi da un vaso verso il tessuto nervoso e si notano anche leucociti polinucleati che sono necessariamente ematogeni. Un passaggio di elementi ematogeni, o almeno di elementi dalla guaina vascolare nel *tessuto nervoso* può dunque essere considerato accertato ma con ciò non è detto senz'altro che la maggioranza delle cellule d'infiltrazione del tessuto stesso derivino dai vasi. Si vedono, bensì, molti elementi linfoidi col loro nucleo oscuro rotondo ricco di cromatina, senza visibile struttura, circondato da poco protoplasma, giacere nelle maglie della glia, come prese in una ragnatela, ma queste cellule possono anche essere piccole cellule di glia, che notoriamente non si differenziano bene dagli elementi linfoidi. Tali nuclei si osservano spesso in file di cinque, dieci e più disposti l'uno sopra l'altro, come una fila di bottoni, si osserva un progressivo aumento del loro protoplasma che si confina con una linea retta col protoplasma della cellula vicina in modo da dare poi alla cellula una forma angolare; si osservano poi gruppi di tali cellule con nuclei identici, nell'immediata vicinanza delle cellule gangliari, p. es. intorno alla base delle cellule piramidali dove offrono l'aspetto noto, delle zolle di glia della paralisi progressiva. La massa di protoplasma in tutte queste cellule varia nei singoli elementi, ma si può in genere dire che coll'aumento del protoplasma, aumenta anche il volume del nucleo e sia contemporanea una rarefazione della cromatina del medesimo, che ne rende visibile la struttura. Noi chiamiamo queste cellule poliblasti, seguendo l'esempio di quanto fu fatto in altre malattie, nelle quali si osservano alterazioni identiche dei tessuti, p. es. nella poliomielite, senza occuparci per ora se sieno identici coi poliblasti d'infiltrazione delle pareti vascolari. Il nucleo di questi *poliblasti* appare quando è ingrandito e schiarito, non più rotondo ma a forma di rene (figg. 8, 9, 13 Pb.) e talvolta anche festonato, Pb. 2, e talvolta a forma di bastoncino Pb. 3 o a forma di S, a forma di S doppio e vermiciforme (fig. 9 Pb. 4) talvolta i nuclei sono talmente raggirati intorno al loro asse, che è difficile distinguerli da polinucleati (fig. 8 Pb. 5). Il polimorfismo dei nuclei rende giustificabile la deduzione di una rapida variabilità della forma del nucleo, con conseguente forte motilità dell'elemento cellulare e l'ipotesi che questi poliblasti sieno cellule migratorie le quali, attratte chemotassicamente tendono a un fine determinato. Vicino a questi poliblasti mobili che presentano un nucleo più chiaro, con granuli di cromatina, si osservano anche nuclei cellulari che presentano i medesimi segni di polimorfismo (mobilità?) con nuclei più sottili, più ricchi di cromatina e conseguentemente più oscuri e con protoplasma in diminuito (fig. 13 P-b.) spesso il nucleo è anteriormente allargato posteriormente assottigliato, la cellula termina in un filo di protoplasma come (fig. 11 P-b.) gli elementi caudati. Si osservano tutte le possibili forme intermedie e di passaggio dall'una forma all'altra.

Si osservano nel tessuto anche singole cellule plasmatiche (Plasmazellen di Mar-

chand), ma data l'abbondanza dei vasi della sostanza grigia, è difficile poter escludere che sieno in rapporto con qualche capillare ed assicurare che sieno proprio libere nel parenchima. Cellule granulose, che si colorano in nero col metodo di Marchi (cellule in via di degenerazione grassa), sono un'eccezione nel tessuto di casi acuti ed erano frequenti soltanto nell'XI caso dove il parenchima era distrutto da emorragie.

Vicino ai poliblasti migratori troviamo nel tessuto anche un aumento delle cellule grandi e fisse della glia, con nucleo grande chiaro, vescicolare e con protoplasma evidente; si osservano anche cellule di glia con prolungamenti radicolari seminati di granuli. Tali cellule di glia ricche di appendici piene di granuli si osservano specialmente nell'immediata vicinanza dei vasi sanguigni e i loro prolungamenti raggiungono la parete dello spazio perivascolare. Sono sicuramente cellule fagocitorie (Abraumzellen), nel senso dato da Alzheimer.

Oltre a tutti questi elementi mononucleati dell'infiltrazione del parenchima nervoso, si osservano, sebbene raramente, nel tessuto nervoso in vicinanza dei vasi cellule polinucleate. La presenza di tali leucociti polinucleati specialmente nella sostanza grigia corticale fu accertata più volte, sebbene risulti rarissima, specialmente se la classificazione delle cellule è fatta con cauto senso di critica, e tende a riguardare quali poliblasti anche le cellule con nuclei festonati.

In singoli punti si possono osservare anche infiltrazioni del tessuto che sono composte in gran parte da polinucleati. La fig. 8, mostra un tale focolaio cerebrale nel giro limbico, composto per la massima parte da leucociti. I medesimi sono disseminati su tutto il tessuto, confusi coi poliblasti, alcuni di essi s'attaccano alle cellule piramidali e ai loro prolungamenti, (fig. 8), in tali punti idendriti hanno il protoplasma apparentemente incavato e rarefatto, si osservano anche, benchè raramente dei focolai rotondi, compatti, delimitati nettamente, composti da leucociti e singoli pochi poliblasti in una zona di tessuto del resto sano, che hanno l'aspetto di ascessi microscopici senza dimostrare nel centro tendenza a coliquificazione o raccolte purulenti, (fig. 9).

Benchè la presenza d'infiltrazioni leucocitarie non abbia grande importanza, data la minima frequenza, le riguardo degne di una speciale attenzione perchè almeno, a quanto mi consta, non furono quasi mai osservate nelle altre malattie infiammatorie del cervello, fatta eccezione per la poliomielite intorno alle cellule gangliari del corno anteriore, malattia colla quale tutto il reperto patologico ed istologico dei nostri casi mostra una certa somiglianza. Io le trovai più sovente nei casi più acuti, fatto che fa pensare che queste alterazioni sieno proprie di uno stadio iniziale di breve durata come nella poliomielite. Vorrei qui anche riaccennare al reperto stranamente frequente, di leucociti polinucleati in numero molto maggiore del comune nel liquido cefalo rachidiano. È però possibile che tale reperto non avesse nulla di patognomonico per l'encefalite letargica.

c) S'avvicina più al valore di un reperto patognomonico la presenza regolare di *neuronofagia*, o più esattamente di *neurocitofagia*, cioè la distruzione di cellule gangliari dovuta a fagocitosi; questo reperto si osserva dappertutto, nella corteccia, nei gangli della base, nella sostanza grigia pericavitaria centrale, nella *substantia reticularis tegmenti pontis e medulae oblongatae* e perfino nel midollo spinale. Non

si deve però credere che come nella poliomielite tutte le cellule gangliari di vaste zone sieno fagocitate: la neuronofagia è sempre nell'encefalite un fenomeno sporadico; si osserva l'una o l'altra cellula del bulbo, circondata, intaccata, o distrutta dai fagociti (fig. 10 N). Facendo dei tagli, ad altezze diverse, si può trovare talvolta, ma raramente, un focolaio formato da un intero gruppo di piccole cellule gangliari. Singoli piccolissimi focolai neuronofagi si osservano qua e là in punti dove non si notano altre alterazioni morbose: il quadro è allora così tipico da permettere da solo la diagnosi d'encefalite. Si vede già a piccolo ingrandimento una raccolta isolata di piccole cellule che tutt'assieme hanno la forma e la grossezza d'una singola cellula gangliare (fig. 10); guardando più attentamente si osserva che la cellula gangliare esiste talvolta ancora, ma è completamente circondata dalle piccole cellule (fig. 12-c) che in parte sono già penetrate nel suo protoplasma per distruggerlo (fig. 12-b). In altri punti si notano cellule gangliari completamente riempite di nuclei eterogenei in modo da non essere quasi più riconoscibile (figg. 11 e 10). Questo processo si osserva bene nei piccoli focolai isolati del bulbo dove una singola cellula forma talvolta il centro del focolaio limitato alle sue immediate vicinanze, mentre il tessuto circostante sembra non partecipi affatto alla reazione. La fig. 11 è presa da un taglio del bulbo del caso XI e ci mostra una cellula della sostanza reticolata laterale in cui i corpi di Nissl non sono più chiaramente colorati, ma che del resto non mostra nessuna alterazione patologica. Intorno alla cellula gangliare osserviamo un caratteristico aumento dei nuclei della glia delle cellule satelliti, una raccolta di poliblasti specialmente di quella specie che per il polimorfismo e il raggiramento dei loro nuclei danno, anche fissati, l'impressione dell'irrequietezza, e che chiamammo poliblasti migratori Pb. 4 e Pb. 6 e poliblasti caudati Pb. 7. Noi vediamo attaccarsi tali cellule ai prolungamenti e al corpo cellulare in modo da incavarli e da alterare il protoplasma, che appare di colore più chiaro (fig. 11-a). Tutti questi sono segni di un principio di regressione cellulare. L'aumento dei piccoli nuclei cellulari intorno alle cellule gangliari avviene evidentemente in tali casi rapidamente, e si osservano tutte le forme di passaggio, tra quelle ora descritte e la completa sostituzione dell'intero corpo gangliare, da un gruppo di nuclei cellulari eterogenei aumentati e cresciuti a spese delle cellule gangliari. A piccolo ingrandimento un tale focolaio ha l'aspetto che si osserva nella fig. 10 N, tolta da una sezione alta attraverso il bulbo dello stesso caso XI. I nuclei a bastoncino dei poliblasti rivolti concentricamente verso il focolaio del tessuto vicino, danno involontariamente l'impressione che tutte le cellule piccole delle zone circostanti si fossero mobilitate per lanciarsi sulla cellula gangliare, che deve venir distrutta. Si osservano in queste cellule tutte le possibili forme, allungate e serpeggianti di nuclei. Al posto stesso dove si trova la cellula gangliare, si osserva un grosso gruppo di cellule (fig. 13). Le superiori hanno scarso protoplasma e nucleo piccolo oscuro, le inferiori hanno protoplasma abbondante riccamente vacuolizzato e nucleo grosso e chiaro. Appiccate le une alle altre queste cellule hanno dei limiti poligonali che danno loro un aspetto epitelioido. Queste cellule sembrano essersi riempite coi detriti della cellula gangliare distrutta. Il processo della neuronofagia dovuto a poliblasti, è caratteristico e si presenta nella sostanza grigia nervosa sempre nel medesimo modo, ma i poliblasti non sono le sole cellule che partecipano alla fagocitosi. I focolai d'infiltrazione leucocitari sono frequenti. I leucociti si attaccano

alla cellula gangliare e ai suoi prolungamenti e corrodono il protoplasma, come si osserva nelle cellule piramidali della fig. 8. Ma anche in altri punti si osservano dei leucociti polinucleati tra i poliblasti fagocitari (fig. 13 L K Z. Questo quadro mostra una cellula piramidale dalla corteccia cerebrale del IV caso, che è completamente coperta da fagociti; si riconosce ancora la forma della cellula e il suo prolungamento ma non la cellula medesima. Vicino ai poliblasti Pb. che si sono raccolti attorno alla cellula si osserva alla base della cellula una raccolta di nuclei che potrebbe anche derivare da una moltiplicazione delle cellule satelliti della glia. Queste cellule mostrano dei nuclei polimorfi incavati e ricurvi. In certi punti queste cellule satelliti possono compiere sole tutto il processo della neuronofagia (fig. 12). Dapprima si moltiplicano e formano in certi punti una specie di addensamento di glia formata da piccoli nuclei oscuri che giacciono intorno alla cellula gangliare, poi i nuclei s'ingrandiscono, si schiariscono e la massa protoplasmatica prende un aspetto fusiforme, colla quale si appiccicano alla cellula (d 1, a 1) talvolta le cellule satelliti fusiformi accompagnano i prolungamenti della cellula. Contemporaneamente appaiono nel protoplasma gangliare piccoli granuli lucenti. Poi queste cellule proliferate, ricche di protoplasma, divenute fusiformi, circondano completamente la cellula gangliare che appare raggrinzita nel centro mentre le cellule d'infiltrazione sembrano tappezzare la parete interna dello spazio pericellulare. Figure consimili determinarono probabilmente a suo tempo alcuni autori a riguardare questo rivestimento di cellule quale una dimostrazione che lo spazio pericellulare non si origina da un processo di raggrinzimento, ma sia uno spazio preformato rivestito da una parete cellulare con tutti gli attributi delle cavità linfatiche. In un secondo tempo però la cellula gangliare sparisce nell'ammasso delle cellule satelliti proliferate e presenta un quadro simile a quello che si osserva nel midollo spinale in casi di poliomielite. Si notano pure cellule in disfacimento, e resti di nuclei. Ma anche altre alterazioni avvengono nelle cellule gangliari, più frequentemente, alterazioni tigrolitiche, talvolta si notano cellule in via di degenerazione grassa, cellule gangliari sclerotiche con un nucleo tanto stretto, picnotico, a forma di bastoncello da poter essere scambiate, se osservate superficialmente, con cellule a bastoncello, se il dendrito a spirale non le palesasse cellule gangliari (fig. 14-a dalla corteccia del IV caso). Si osservano anche cellule gangliari grinze con nucleo in cui non vi è più struttura visibile e in cui i dendriti non sono più riconoscibili (figg. 14-b e b-1).

Oltre alla trasformazione delle cellule di glia in macrofagi si notano nella glia già nello stadio acuto della malattia, nei casi nei quali la distruzione del parenchima nervoso fu molto abbondante, numerose cariocinesi, cellule in via di proliferazione, con dendriti o senza, numerose fibrille di glia. Inoltre cellule fusiformi con nucleo a bastoncello si staccano dai vasi sanguigni e penetrano nel tessuto nervoso distrutto. Si tratta evidentemente di fenomeni riparatori. La fig. 15 mostra un punto della *substantia nigra* del IV caso dove queste cellule a bastoncelli dominano il quadro (a); in certi punti sono riunite a formare una specie di nastro.

Questi fenomeni riparatori ci portano alla discussione dell'istologia patologica dei casi che avevano superato il periodo acuto della malattia.

B 2. — *Reperto microscopico in casi di polioencefalite superata* (caso venuto a morte per malattia intercorrente). — Il I caso, nel quale la malattia era durata alcuni mesi e che era già in via di guarigione essendo spariti tutti i sintomi tipici, morì sei mesi

dopo l'inizio della malattia in seguito a una polmonite intercorrente. Noi abbiamo potuto quindi esaminare microscopicamente un caso per così dire guarito. Dopo il reperto macroscopico esposto sotto B-1, reperto che dimostrò un'evidente atrofia delle circonvoluzioni cerebrali, il reperto microscopico della corteccia quasi del tutto negativo giunse inaspettato. Tranne un lieve ingrossamento della pia in singoli punti, le leptomeningi sembrano intatte; la sostanza grigia corticale è un po' assottigliata e forse il numero delle cellule è un poco diminuito, i vasi di media grossezza mostrano qua e là singole cellule mononucleari nelle maglie dell'avventizia, non altre alterazioni. L'atrofia è un segno chiaro dell'avvenuto processo morboso, dobbiamo quindi ammettere che questo sia divenuto completamente irricognoscibile in seguito a riassorbimento e raggrinzimento.

Si osservarono, invece, alterazioni evidentissime nella sostanza grigia, dai gangli della base fino al bulbo. Le alterazioni intaccano i vasi del parenchima. Le guaine avventiziali e i vasi sanguigni sono sempre infiltrati, meno che nei casi acuti, ma ancora evidentemente e in singoli punti l'infiltrazione è tuttavia abbondante. Ma le cellule d'infiltrazione non sono più le stesse, si notano pochissimi linfociti e moltissime grosse cellule vescicolari con un nucleo oscuro eccentrico a struttura evidente. Il protoplasma delle cellule è granuloso, a maglie (fig. 17-GS), sono cellule granulose che, come si vede dal preparato fatto secondo il metodo di Marchi, sono in via di degenerazione grassa. Tali cellule non si osservarono mai nei casi acuti. Anche nel parenchima nervoso si osservano molte cellule a granuli grassi. Notevole il fatto, che in certi punti si osserva un tessuto singolare, che ha sostituito completamente l'antico parenchima nervoso. Questo tessuto apparentemente è composto esclusivamente da cellule di glia, da fibre e cellule a granuli grassi disposte come un tessuto spugnoso, le cui trabecole sono formate dalle fibre di glia e dalle cellule di glia enormemente cresciute e dai loro dendriti radicolari, e le cui maglie sono ripiene di cellule a granuli grassi, senza nessun residuo di tessuto nervoso (fig. 17). Questo *tessuto spugnoso* di neoformazione, che preparato secondo il metodo di Marchi si differenzia dal rimanente tessuto per il suo aspetto punteggiato di nero, sostituisce la sostanza grigia centrale nella parte posteriore della parete del terzo ventricolo (fig. 18), penetra sotto il nucleo lenticolare nel territorio della fascia lenticolare, sostituisce qui in parte anche la sostanza grigia del nucleo lenticolare, si continua nella regione subtalamica, occupa il posto della sostanza grigia della parete infundibolare, poi il punto tra le irradiazioni delle due calotte e il nucleo rosso fino alla regione dell'oculomotore nella quale penetra, sostituisce poi gran parte della *substantia nigra*, poi la *substantia reticularis tegmenti*, e non risparmia nemmeno certi punti della sostanza bianca della parte dorsale del ponte. A queste lesioni durature della sostanza bianca riferiremo le alterazioni dei riflessi e i fenomeni di paresi che perdurarono oltre lo stadio acuto della malattia. Queste parti di tessuto spugnoso formate da glia e cellule a granuli grassi non sono nettamente separate dal tessuto circostante sano, ma tra i due territori vi sono delle zone di passaggio graduale nelle quali si osservano focolai di raccolta di cellule con granuli grassi, dei vasi sanguigni. Non si osservano nè poliblasti nè cellule caudate nè alcuna di tutte le altre formazioni cellulari da noi descritte nelle infiltrazioni dei vasi e dei tessuti e nella neuronofagia dei casi acuti.

Voglio qui aggiungere anche la descrizione delle alterazioni patologiche osservate

nella scimmia morta in seguito all'encefalite iniettata. Macroscopicamente si osservava iperemia della corteccia, iperemia ed encefalite emorragica dei gangli della base. Microscopicamente il quadro si dimostrò simile, se non identico, alle alterazioni osservate nell'uomo. Le meningi mostrano un'infiltrazione prevalentemente leucocitaria. L'infiltrazione delle meningi continua fino alle parti inferiori del midollo spinale. Non c'erano formazioni purulente sotto le leptomeningi sebbene l'infiltrazione fosse composta in massima parte da leucociti polinucleati. La corteccia cerebrale mostrava una forte iperemia, i vasi della corteccia erano pieni di sangue, ma poco infiltrati; anche queste infiltrazioni delle pareti vasali erano composte in gran parte da polinucleati. La sostanza grigia e la sostanza bianca della corteccia non erano infiltrate. I gangli della base presentavano dappertutto vasi sanguigni fortemente iniettati e vaste emorragie che avevano distrutto in gran parte la sostanza grigia dei gangli della base. Le pareti dei vasi sanguigni sono in certi punti mal colorate, granulose oppure omogenee senza chiara stratificazione e in tutti i punti disseminate con polinucleati (fig. 20). Il tessuto circostante è inzuppato di sangue e inondato da leucociti polinucleati; si osserva anche un aumento degli elementi linfoidei. La prevalenza dei leucociti polinucleati, che nell'uomo si osservano invece così raramente, la degenerazione delle pareti vasali che nell'uomo fu osservata soltanto nell'XI caso e che davano il carattere specificamente emorragico alla malattia della scimmia, sono evidentemente reazioni specifiche delle scimmie. In generale il quadro istologico è simile alla polioencefalite emorragica dell'XI caso.

Reperto microscopico nei casi di polioencefalite cronica. — Il reperto istologico del XII caso che ebbe decorso cronico è molto interessante. Furono esaminati il territorio delle circonvoluzioni centrali e quello che va dai corpi quadrigemini fino alla regione delle olive.

Si trovarono numerose tracce di polioencefalite superata. Furono osservati:

- a) vasti focolai di tessuto spugnoso, cioè di tessuto di glia contenente cellule granulose simili a quelle descritte in singoli casi di encefalite a lungo decorso;
- b) in singoli punti un tessuto lacunare granuloso, senza reperibile proliferazione di glia; è possibile che in vita le lacune sieno state riempite da un transudato;
- c) a tratti fitto e greve intreccio di dendriti di glia, in punti dove le cellule gangliari sono notevolmente rare;
- d) in singoli punti sparsi, piccole raccolte di cellule che rappresentano i detriti di gruppi di protoplasma gliale, che forse nel periodo acuto furono focolai neurofagi;
- e) intorno all'avventizia delle vene di medio calibro infiltrazione cellulare;
- f) emosideria e altri pigmenti derivati da eritrociti in dissoluzione nello spazio perivascolare e tra gli strati avventiziali;
- g) in singole fibre mieliniche, p. es. della via piramidale preparata col metodo di Marchi, si possono seguire le varie fasi del processo di degenerazione; e nei preparati delle guaine mieliniche nei medesimi punti fenomeni di *deficit*. Tutte le alterazioni descritte ora (a-g) sono da riguardarsi quali tracce di un processo infiammatorio parenchimatoso, spento, vario per intensità ed epoca. Sorprende il fatto che vicino a queste alterazioni regresse vi sieno alterazioni dovute a focolai morbosì acuti;
- h) emorragie microscopiche, generalmente perivascolari, infiltrazioni parvicel-

lulari fitte, a forma di manicotto intorno alle pareti di singole vene di piccolo e medio calibro e infine

i) alterazioni cellulari di vario grado in singole cellule gangliari, alterazioni che vanno dalla scomparsa delle formazioni tigroidi fino alla formazione di ombre cellulari con immigrazione di poliblasti (cellule di glia) e presenza di gruppi di piccole cellule a nucleo polimorfo intorno a questi piccoli focolai neuronofagi. Nelle circonvoluzioni centrali atrofiche del cervello si notano piccoli focolai ovali, sparsi, nei quali non vi è più traccia di parenchima nervoso corticale. I focolai sono composti da vasi e da cellule di glia. Queste alterazioni a focolai sparsi ricordano non poco il quadro che si vede nella sostanza bianca dei casi di sclerosi multipla. Nella corteccia non si notano alterazioni acute. La coesistenza di focolai antichi e recenti, in questo caso, conferma l'ipotesi dell'esistenza di una forma cronica di encefalite letargica.

Da quanto esposto risulta in complesso che il quadro anatomo-microscopico osservato nell'uomo, è quello di una polioencefalite superiore, con minima compartecipazione delle meningi, infiltrazione delle avventizie vascolari, imbibizione sierosa e infiltrazione del tessuto, iperemia, piccole emorragie generalmente perivascolari, neuronofagia. Alterazioni tutte che si notano anche nella poliomielite. Anche le cellule d'infiltrazione e le cellule proliferanti con aspetto epiteliale sono comuni alle due malattie. Negli ultimi anni, tutte queste cellule d'infiltrazione dei vasi e dei tessuti, escluse alcune singole cellule plasmatiche tipiche, leucociti, polinucleati e cellule a granuli grassi, furono identificate, giacchè fu ammessa la loro origine comune da linfociti e furono chiamate tutte col nome di poliblasti. Alcuni ammettono che i linfociti emigrino intatti dalla corrente sanguigna, altri che siano già trasformati in poliblasti. Questa è, all'incirca l'opinione degli autori che studiarono negli ultimi tempi, l'anatomia microscopica delle poliomieliti. È sicuro che un'emigrazione di linfociti sia dal lume vasale sia dalle pareti vasali nel tessuto avviene, perchè in certi punti si ha proprio l'impressione di un'emigrazione di cellule rotonde che s'irradiano dal vaso nel tessuto circostante. Questi quadri però sono rari. Inoltre se i poliblasti emigrassero dai vasi nel parenchima nervoso a gruppi numerosi, sarebbe strano che l'infiltrazione del parenchima non fosse in continuazione con quella delle guaine vasali; invece quando p. es. un vaso divenuto grinzoso si ritrae oppure quando lo spazio perivascolare viene riempito da eritrociti in seguito ad un'emorragia, *l'intera infiltrazione si ritrae colla parete vascolare!* Ora se avvenisse realmente l'emigrazione di numerose cellule d'infiltrazione dalla parete vascolare, attraverso lo spazio perivascolare nel parenchima nervoso, lo spazio di Hiss sarebbe pure esso riempito di cellule!

Esistono tutte le forme di passaggio tra linfociti e poliblasti e poliblasti e cellule migratorie, ma esistono anche tutte le forme di passaggio dai piccoli nuclei di glia linfoidei a quelle cellule che vengono chiamate poliblasti del tessuto nervoso! E mi sembra errato ammettere che i piccoli nuclei ricchi di cromatina che giacciono sparsi frequentemente nel tessuto nervoso *anche in stati normali*, non sieno nuclei di glia ma linfociti anche per il fatto che questi si presentano spesso in serie, l'uno dopo l'altro, forma nella quale si presentano cellule le quali si moltiplicano per divisione e che non corrisponde a una localizzazione di cellule derivanti da emigrazione dai vasi sanguigni; di più, in queste serie si osserva spesso la trasformazione di nuclei di glia in poliblasti; inoltre si notano piccoli nuclei della glia in via di divisione e di poliblasti migratori

anche in punti del tessuto nervoso in cui manca l'infiltrazione vascolare. E infine anche in altre malattie nelle quali i vasi non presentano infiltrazione di sorta si può osservare forte aumento di nuclei nel parenchima nervoso e fra questi poliblasti e poliblasti migratori, così p. e. io li osservai in un caso di encefalite emorragica superiore i cui vasi mostravano soltanto una degenerazione ialina delle pareti ed emorragie nel tessuto con assenza completa di infiltrazioni vascolari. Se non si vuol ammettere l'origine parzialmente istogena dei poliblasti migratori, si deve ammettere che le piccole cellule di glia ricche di cromatina dall'aspetto linfoide del tessuto nervoso *sieno anche normalmente di origine linfocitaria* (ipotesi ammessa da alcuni autori), perchè è accertato che poliblasti si sviluppano da cellule della avventizia e del tessuto nervoso. Ammettendo l'ipotesi dell'origine ematogena delle cellule di glia si deve ad ogni modo esprimersi nel modo seguente: Le cellule migratorie, nel tessuto nervoso, esclusi i polinucleati, derivano da elementi linfoidi e precisamente in minima parte da quelli dei vasi per la maggior parte dalle piccole cellule di glia che si possono eventualmente considerare quali corpuscoli originariamente linfoidi. Queste cellule si trasformano poi in macrofagi nel più vasto senso della parola, che come si vede nei preparati del caso guariti danno luogo coll'andar del tempo a masse di cellule a granuli grassi. Sembra dunque che poliblasti nelle loro migrazioni si carichino dei prodotti di disfacimento delle cellule nervose e li portino in parte nelle guaine vascolari, in parte rimangano a lungo avviluppate nelle maglie della glia proliferata che sostituisce il tessuto nervoso distrutto. Tutte le cellule grasse vengono infine riassorbite sul posto o emigrano nelle guaine vascolari e i vuoti conseguenti alla distruzione del parenchima nervoso proprio vengono riempiti completamente da tessuto cicatriziale di glia.

RAPPORTI FRA L'ENCEFALITE E LA COSIDETTA FEBBRE SPAGNOLA (GRIPPE).

È un fatto indiscutibile che allorchè osservai, descrissi e differenziai col nome di Encefalite letargica la piccola epidemia di « malattia del sonno europea » non vi era nè in Europa, nè altrove traccia di epidemia di grippe (f. spagnola), epidemia che s'iniziò un anno dopo nell'Europa occidentale e raggiunse Vienna appena nel settembre 1918!

Riservando il nome di influenza alle malattie da raffreddamento dovute al bacillo di Pfeiffer, e mantenendo *quello di grippe per tutte le altre morbosità da raffreddamento d'indole infettiva*, l'e. l., sia per i sintomi prodromici simili a quelli delle malattie da raffreddamento; sia per il fatto che si osserva specialmente nella stagione invernale, può esser riguardata quale morbo appartenente al grande gruppo della grippe, ma non è una malattia influenzale! Dimostrai che il bacillo di Pfeiffer non si rinviene nei casi di e. l., e che anche anatomopatologicamente l'e. l. è ben differente dall'encefalite emorragica postinfluenzale (Pfluhl e Geichtenstern). E ripeto inoltre per essere ben chiaro che se ammette che l'e. l. sia una malattia grippale; lo ammetto soltanto in quanto si intenda per grippe qualunque forma di malattia infettiva da raffreddamento, non certo in quanto si voglia dare al termine « grippe » un valore specifico per differenziare la passata pandemia, che per ragioni che esporrò, non considero assolutamente quale entità morbosa unica coll'e. l. Manterrò quindi per non generare confusione il termine « febbre spagnola ». Non discuto la questione, riguardo l'eventuale unitarietà della pandemia presente colla nona del 1890 – unitarietà che ora non può essere più

dimostrata ; quello che mi preme è di differenziare l'e. l. da forme di grippe (f. spagnola) con sintomi cerebrali. Molti autori confusero le due malattie, sia perchè vi furono delle piccole epidemie di e. l. contemporanee alla grande epidemia di grippe, sia per le già ricordate forme di grippe con sintomi cerebrali (epilessia, delirî, astenie, stati comatosi, psicosi). Il problema dell'unitarietà o meno delle due malattie si può risolvere soltanto studiandone i reperti anatomici e batteriologici, i fenomeni clinici ed epidemiologici. Faccio seguire la descrizione di quattro casi di febbre spagnola che presentavano sintomi cerebrali.

CASO A. — L'ammalato ha 18 anni. Godette sempre buona salute, se si eccettuano frequenti cefalee negli ultimi anni. Ammalò, stando a quanto affermano i famigliari, circa 2 settimane prima di essere accolto in clinica, di bronchite acuta. Il medico curante diagnosticò grippe ; 8 giorni dopo l'inizio della malattia cadde, senza causa apparente, in uno stato di incoscienza, unito a convulsioni e bava sanguigna alla bocca. Ebbe conseguentemente 3 attacchi epilettici. Già dopo il primo attacco l'ammalato presentò una psiche confusa, non era orientato rispetto al tempo e all'ambiente, era trasognato, apriva la finestra durante la notte, aspettando il passaggio di un ascensore, orinava in mezzo alla camera, voleva andare a spaccare la legna durante la notte ecc.

Fu accolto in clinica il 25 novembre 1918. All'esame obiettivo si osservarono i sintomi ora descritti, però meno accentuati. Lo stato nervoso non presentava nulla di anormale se si eccettuano i riflessi delle estremità inferiori che erano aumentati (pseudoclono). Il 26 novembre ebbe un attacco epilettico con *morsus linguae* a destra, *secessus* e deviazione dei bulbi a destra ma con predominio delle convulsioni a sinistra, pupille rigide. Conseguentemente all'attacco il paziente presentò clono bilaterale e Babinski.

Rimase dopo l'attacco per due giorni in uno stato di grave confusione, ebbe poi alcuni giorni in cui lo stato sembrava migliorato. Seguì un periodo in cui l'ammalato soffersse da 3-5 attacchi al giorno. Il 2 dicembre il paziente cadde in istato comatoso profondo, durante il quale la parte destra del corpo, e specialmente la mano, erano in preda a continue convulsioni clonico ritmiche, (epilessia continua). L'estremità destra in preda alle convulsioni sembrava paretica. Questo stato durò 7 giorni, poi apparvero convulsioni anche nell'altra metà del corpo. Il paziente morì il 12 dicembre senza aver riacquisito conoscenza.

Reperto del liquido cefalo-rachidiano, 7 dicembre 1918. Pressione aumentata da principio 190, dopo raccolti alcuni cm³. 110, Nonne, Appelt, Pandey, reazione dell'oro colloidale negative.

Albumina complessiva normale ; elementi cellulari un terzo. Diagnosi : encefalite da grippe con assalti epilettici.

Reperto anatomo-patologico : Leptomeningi leggermente iniettate ; iperemia del cervello tanto nella regione midollare che nelle parti grigie. Modico edema cerebrale. Polmonite lobulare, epatizzazione dei lobi inferiori ; vaste aderenze. Degenerazione parenchimatosa del cuore, fegato, reni. Furono esaminati al microscopio tratti di corteccia del lobo frontale, delle circonvoluzioni centrali (bilateralmente) dell'isola di Reil, del lobo temporale e parietale, della capsula interna, del talamo, della regione subtalamica, della parete posteriore del terzo ventricolo, regione dell'aquedotto, della base del IV ventricolo, del midollo allungato. Sia premesso subito che mancano completamente tanto le infiltrazioni vasali che le infiltrazioni di poliblasti o altre cellule nel tessuto.

Si osservano soltanto nei vasi singole cellule granuleggiate che si colorano in nero col metodo di Marchi. I vasi sono spesso iperemici, in singoli punti sono rigonfi anche i capillari che emergono come nei preparati iniettati.

In due punti e precisamente nella regione brachiale della circonvoluzione centrale sinistra e nella regione subtalamica sinistra si osservano piccole emorragie capillari nel parenchima cerebrale, che, non essendo limitate alle zone circostanti ai vasi, sono da riguardarsi quali emorragie per rhexin. Anche nei territori dove si osservano tali emorragie, le pareti vascolari non sono infiltrate, ma hanno un aspetto caratteristicamente rigido e vitreo. In una vena del talamo si osserva un grosso trombo in via di organizzazione. È possibile che le emorragie sieno dovute a trombi consimili che produssero in primo tempo una stasi, in secondo una emorragia. Le meningi si presentano normali, le cellule nervose invece, tanto quelle della corteccia vicina alle emorragie che le altre si presentano alterate. Il tigroide è scomparso; la cellula si colora omogeneamente, il nucleo sta talvolta in posizione eccentrica, e non presenta confini netti; colorate col metodo di Marchi, parecchie cellule piramidali dimostrano degenerazione grassa. Attorno a singole cellule piramidali le cellule satelliti appaiono aumentate. Non infiltrazione di cellule rotonde nel parenchima nervoso, non fagocitosi di cellule nervose.

CASO B. — 16 anni. Ammalò il 17 ottobre 1918: con cefalea, tosse, febbre, ematemesi ed epistassi. Dal 22 ottobre amaurosi, dal 2 novembre incoscienza. Entra all'ospedale il 24 ottobre. Stato profondamente incosciente, non reagisce all'appello, opistotono, *manus ad genitalia*, iperestesia cutanea, Kernig presente, addome retratto. Riflessi patellari aumentati, non Babinski, le pupille reagiscono alla luce. Spasmi tonico clonici delle estremità, colorito subitterico, ottusità polmonare fino all'*angulus scapulae*, frequenti emorragie cutanee. Muore il 26 ottobre 1918 senza aver riacquisita coscienza.

Reperto anatomo-patologico: Ascesso polmonare nel lobo inferiore sinistro. Endocardite micotica, ascesso metastatico nel rene e nel fegato. Encefalite emorragica del lobo occipitale sinistro, emorragie di medio calibro nel *centrum* semiovale con rammollimento a destra (aneurisma micotico). Numerosi focolai encefalitici nel palio.

Microscopicamente si osservano nell'encefalo emorragie che hanno all'incirca la grossezza di un granellino di canape; e che interessano specialmente la sostanza bianca.

Anche in questo caso i vasi non presentano infiltrazione ma necrosi della parete che appare omogenea e scolorita; si nota anche necrosi del tessuto circostante con scomparsa della struttura. In singoli punti si osservano raccolte così numerose di leucociti, da far pensare si tratti dell'inizio di numerosi piccoli ascessi il cui sviluppo fu troncato dalla morte. La sostanza grigia è poco colpita.

Seguono due casi di mielite conseguente a grippe.

CASO C. — Ha 25 anni, è gravida. Ammalò dopo uno stato prodromico durato alcuni giorni, il 15 ottobre 1918, con brividi e febbre. Contemporaneamente ammalarono di grippe parecchi dei suoi famigliari. Il 16 ottobre si alzò per accudire alle sue faccende, stramazza improvvisamente a terra, le gambe non la reggevano. Da allora ebbe paralisi completa delle estremità inferiori. Portata alla clinica ostetrica per parto prematuro spontaneo l'ammalata partorì 2 giorni dopo. Non ebbe nessuna

sensazione durante il parto. Fu portata il 5 novembre alla clinica psichiatrica. Esame obiettivo: psiche inalterata, nervi cranici ed estremità integre, paraplegia flaccida totale delle estremità inferiori. Tutti i riflessi sia tendinei che cutanei aboliti, mancano anche i riflessi addominali e plantari; non Babinski. Nel territorio D 5 fino D 7 vi è una zona iperalgesica, inferiormente, vi è una zona ipoestesica che aumenta fino a trasformarsi all'altezza di D 12 in anestesia e analgesia completa. Messa nel bagno permanente, causa il grave decubito della regione sacrale, la paziente muore il 19 novembre 1918.

Ebbe durante la degenza un attacco d'asma e alterazioni della deglutizione che però passarono presto. Non fu possibile determinare la causa immediata della morte.

Reperto anatomico patologico macroscopico: Midollo spinale nella regione cervicale e toracica superiore rammollito cosparso in singoli punti di focolai stranamente grigi che sporgono sulla superficie di taglio; non sono riconoscibili focolai mielitici recenti. Il cervello e le meningi non presentano alterazioni macroscopiche. Polmonite lobulare confluyente nel lobo inferiore destro. Bronchite purulenta del polmone sinistro. Degenerazione grassa del fegato. Tumore di milza cronico, cistite purulenta e mielite ascendente.

Il reperto microscopico fu notevole e inaspettato. Piccoli focolai di degenerazione delle guaine mieliniche; in singoli punti modica proliferazione cellulare; nella sostanza bianca che appare stranamente granuleggiata, i vasi sono normali, le pareti non sono infiltrate. Si nota inoltre lungo tutto il midollo lombare e nella metà inferiore del midollo toracico grave alterazione di tutte le cellule gangliari sia nelle corna anteriori laterali che nella colonna di Clarke, e nelle corna posteriori e precisamente tigrolisi, posizione eccentrica del nucleo, e talvolta perfino fuoriuscita del nucleo, degenerazione cromatica, aspetto vitreo delle cellule, ecc.

In tutto il midollo non si osserva nemmeno una cellula intatta. Le meningi e i vasi, il midollo cervicale, il midollo allungato, il cervello non presentano alterazioni patologiche. Non si notano emorragie, non infiltrazione delle pareti vascolari.

CASO D. — Esaminai il midollo spinale ancora in un caso di cui ignoro la storia clinica completa. Ebbe paraplegia delle estremità inferiori e disturbi vescicali acuti conseguenti a grippe, che lo portarono in breve tempo a morte. Il midollo spinale presenta a varie altezze, specialmente nella sostanza bianca, gravissime alterazioni acute, fitta infiltrazione pavicellulare delle pareti vascolari dei vasi con decorso dalla periferia all'interno. Il tessuto circostante a tali vasi, si colora più vivacemente con bleu di metilene e presenta forte aumento dei nuclei cellulari e proliferazione reattiva di glia. La sostanza grigia è relativamente poco alterata, le cellule vicine a questi focolai della sostanza bianca presentano il reticolo di Nissl perfettamente conservato. Il quadro ricorda quello della sclerosi a placche. I preparati fatti col metodo di Marchi mostrano rarefazioni e raccolte di cellule a granuli grassi. Tali zone, anche le guaine vascolari, sono infiltrate fortemente con cellule a granuli grassi.

Dai reperti anatomico-patologici di queste quattro cosiddette encefaliti e mieliti risulta immediatamente la mancanza di un fattore unitario che le caratterizzi. Ognuna presenta un quadro a sè.

Esaminiamo prima le due encefaliti:

Il primo caso aveva presentato clinicamente attacchi epilettici che incomincia-

rono improvvisamente 8 giorni dopo l'inizio febbrile di una bronchite acuta, e si fecero progressivamente più frequenti fino a dare il quadro clinico di un'epilessia continua; seguì poi uno stato comatoso che perdurò fino alla morte, che subentrò circa tre settimane dopo l'inizio della malattia. Il paziente presentava quale sintomo nervoso localizzato una paralisi dell'estremità superiore destra con spasmi continui, che nell'ulteriore decorso si estesero anche alle altre estremità. Il caso *B.* presentava quale sintomo di un probabile focolaio morboso localizzato nel sistema nervoso centrale un'amaurosi che s'iniziò improvvisamente 5 giorni dopo l'inizio di una malattia a tipo di grippe con complicazioni polmonari. Seguì uno stato di profonda incoscienza, con sintomi di irritazione menigeale e convulsioni tonico-cloniche che durarono fino alla morte che subentrò 9 giorni dopo l'inizio delle convulsioni. L'esame microscopico del sistema nervoso centrale non presentò in nessuno dei due casi segni di un'inflammazione primaria. Il primo caso presenta una grave iperemia dei tessuti capillari, fortemente iniettati, ed edemi della sostanza cerebrale; non si osserva infiltrazione vasale, nè della sostanza bianca o grigia, nè delle meningi. Nei preparati fatti secondo il metodo Marchi, si osservano nelle pareti vascolari singole cellule con granuli grassi.

L'endotelio vascolare appare rigonfio; le pareti dei piccoli vasi hanno un aspetto leggermente ialino.

Soltanto in due punti del sistema nervoso centrale e precisamente nella regione brachiale dell'emisfero sinistro e nella regione subtalamica si poterono osservare piccole emorragie nel tessuto, mai nello spazio perivascolare. In tutto il sistema nervoso centrale le cellule presentano protoplasma omogeneo con tigrolisi e posizione eccentrica del nucleo che è impallidito ed ha struttura incerta. Nei preparati fatti col metodo di Marchi si osservano finissimi granuli di grasso nelle cellule piramidali, ma non si osserva mai neuronofagia, forse in singoli punti c'è un aumento, però molto discutibile, di cellule trabanti. Il quadro rassomiglia maggiormente alle alterazioni dei processi tossici che a quello di un'inflammazione del cervello. Le emorragie capillari sono un fatto frequente nei casi di iperemia e di edema cerebrale, si notano anche nel *delirium tremens*, e da più parti si rifiutò la denominazione di encefalite in tali casi già alcuni anni or sono, colla motivazione, che le emorragie sono una conseguenza delle alterazioni vasali che si osservano spesso nelle malattie infettive, specialmente nell'influenza. Secondo la mia opinione il quadro microscopico del I caso è dovuto a una intossicazione del sistema nervoso centrale, intossicazione che dà anche ragione del quadro clinico. Il quadro anatomico del caso *B.* fu completamente diverso. L'autopsia aveva dimostrato ascessi del polmone, del rene e del fegato e emorragie multiple della pelle. Il cervello presentava macroscopicamente emorragie nella capsula interna e numerosi focolai encefalitici da rammollimento. L'esame microscopico dimostrò focolai emorragici nella sostanza bianca e nella corteccia con alterazioni necrotiche delle pareti vascolari, ma senza infiltrazioni nelle guaine vascolari; in singoli punti necrosi (degenerazione granulosa con perdita della struttura) del tessuto nervoso con cospicua raccolta di polinucleati (ascessi incipienti). Abbiamo quindi il quadro di una malattia metastatica micotica multipla del cervello con necrosi e focolai emorragici. La diatesi emorragica si mostra anche nelle numerose emorragie cutanee.

Passiamo ora alle mieliti. Nemmeno il caso *C.* ha l'aspetto caratteristico delle infiammazioni. Mancano completamente le infiltrazioni parvicellulari delle guaine vascolari, del tessuto e delle meningi. Vi è invece un'affezione acuta di tutte le cellule nervose, con tigrolisi e alterazioni nucleari marcatissime. In singoli tratti la sostanza bianca appare rarefatta e racchiude singole cellule a granuli grassi. Anche qui le alterazioni tossiche dominano il quadro.

Il caso *D.* presenta invece il quadro netto di un'infiammazione acuta del midollo spinale e specialmente della sostanza bianca. Vi è una forte infiltrazione parvicellulare delle guaine vascolari, degli spazi perivascolari, della sostanza bianca. Questi focolai hanno spesso la forma di un cuneo colla base rivolta alla periferia. Le cellule della sostanza grigia sono poco alterate specialmente se confrontate con quelle del caso *C.*, si osserva soltanto in singole cellule protoplasma omogeneo e vitreo.

Vi sono inoltre singoli focolai di infiltrazione parvicellulare della sostanza bianca, senza nesso evidente colle alterazioni vasali. Tali alterazioni si notano a varie altezze del midollo spinale. Si tratta quindi di una vera mielite acuta. Non osservai neuronofagia.

Quando nel decorso di una malattia infettiva acuta, specialmente della grippe sorgono sintomi che accennano ad una compartecipazione cerebrale (incoscienza passeggera o perdurante) e, ammettendo una localizzazione della malattia stessa nell'encefalo si fa diagnosi di encefalite o eventualmente di mielite, la denominazione è esatta per quanto riguarda la localizzazione, non in quanto voglia significare una vera infiammazione cerebrale che è rarissima. Stati comatosi, attacchi convulsivi anche se emiplegici non consentono tale diagnosi, e non la consentono nemmeno le paralisi, che possono esser date anche da attacchi di eclampsie uremiche. Un edema cerebrale cospicuo da un lato del cervello può produrre durante lo stadio acuto una paralisi temporanea. Pare che anche nella grippe vi sieno dei processi tossici che producono una sindrome simile (caso *B.*). Ad ogni modo è errato parlare in questo caso di encefalite intendendo un'infiammazione cerebrale.

Anche le eventuali emorragie capillari in casi di forte iperemia non permettono, come giustamente disse Marchand, di parlare di encefalite in senso stretto.

In altri casi, in cui il processo infettivo portò a focolai piemici micotici, oltre che nel cervello, in altre parti del corpo, focolai che presentano rammollimento e emorragie, la denominazione esatta sarebbe encefalite suppurativa di origine metastatica.

In una 2^a serie di casi vediamo il quadro anatomico corrispondente a una reazione del tessuto nervoso centrale a un'infezione con germi morbosi, si osserva cioè un'infiltrazione parvicellulare tipica delle pareti vascolari, eventualmente delle meningi con fuoriuscita di leucociti nel tessuto e proliferazione dei nuclei del tessuto di sostegno. La mielite del IV caso presenta questo quadro: anche in tali casi vi possono essere emorragie e processi locali. Quando le alterazioni del cervello sono dovute a processi di tale natura dovuti a un qualunque cocco neurotrofo si può con ragione parlare di encefalite. Microscopicamente il quadro ha naturalmente una certa somiglianza con tutte le encefaliti tipiche e naturalmente anche coll'encefalite letargica che è una infiammazione parenchimatosa tipica del cervello. Si differenzia però almeno nei casi da noi osservati per due fattori importanti: 1° nell'encefalite letargica si osserva sempre neuronofagia, fatto che l'avvicina al morbo di Heine Medin (nelle encefaliti conseguenti a grippe invece non l'osservai mai); 2° la letargica

è una polioencefalite che attacca molto raramente la sostanza bianca, in ciò simile alla poliometite, i focolai dell'encefalometite conseguente a grippe attaccano indifferentemente la sostanza bianca e la grigia. Poi l'encefalite letargica attacca soprattutto la regione corticale, le regioni del 3° ventricolo. l'acquedotto, e i focolai sono rari nelle regioni del IV ventricolo e dell'oblungata.

Accenno a queste caratteristiche del quadro anatomico dell'encefalite letargica, differenti da quelle dell'encefalite da grippe, perchè corrispondono sicuramente a uno speciale chemotropismo del germe che permette una differenziazione più fine ed esatta di esso germe che i nostri terreni di coltura.

Vorrei inoltre accennare qui che la grippe (febbre spagnola) del caso *D*, deve essere posta molto in dubbio. Il medico curante fece probabilmente diagnosi di grippe perchè in quel momento infieriva l'epidemia. Vorrei ricordare inoltre che anche altri studiosi che esaminarono il sistema nervoso di ammalati di grippe morti con sintomi cerebrali, fra altri il francese M. Claude, giunsero alle stesse conclusioni alle quali ero giunto io, constatarono cioè l'assenza delle infiltrazioni perivascolari tipiche per la letargica e la presenza di edemi e di alterazioni acute a cui si devono addebitare i fenomeni nervosi. Per quanto riguarda l'anatomia patologica vorrei notare che l'encefalite letargica è una malattia a sè con limiti clinici e anatomopatologici ben definiti, invece i fenomeni dovuti a stimoli abnormi corticali, osservati quest'anno durante l'epidemia di grippe, e che passano per encefalite letargica, spesso non sono nemmeno delle encefaliti, ma processi morbosi dovuti a affezioni tossiche del cervello; sia a metastasi che si originarono dalle cosiddette infezioni *a turacciolo*, e soltanto un minimo numero delle encefaliti da grippe appartengono alle vere encefaliti o mieliti.

Anche clinicamente la grippe con sintomi cerebrali si differenzia dall'encefalite letargica.

Noi vediamo p. es. nei casi *A* e *B*, che sono casi tipici, la malattia avere da principio un carattere febbrile con sintomi di grippe, e i sintomi cerebrali sorgere durante il decorso della malattia. Invece i casi di encefalite letargica anche se osservati durante la pandemia di grippe non presentano i sintomi caratteristici (meningismo, paresi degli oculomotori, sonnolenza, tono aumentato contemporaneamente agli altri sintomi gripposi), ma la malattia con tutti i sintomi ben definiti e limitati dell'encefalite letargica, e con assenza di quelli tipici per la grippe ha un inizio brusco che segue a un breve stadio prodromico di malessere generale spesso afebrile.

Anche quelli che ammettono l'unitarietà delle due malattie, ammettono la tipicità del quadro clinico dell'encefalite letargica con *assenza delle alterazioni agli organi interni caratteristiche per la grippe* e deducono l'unitarietà della malattia soltanto dalla coincidenza dell'epoca delle due epidemie. Anche il liquido cefalo rachidiano presenta alcune variazioni nelle due malattie, quindi l'identificazione non si può basare nemmeno sull'eguaglianza del quadro clinico. E nemmeno i fenomeni di psicosi conseguenti a grippe possono costituire una base per stabilire l'univocità delle due malattie. I fenomeni psichici della grippe, osservati più volte nella nostra clinica si presentano sia sotto forma di deliri tossici (talvolta deliri febbrili) o sotto forma di stati di confusione, astenia, amentia, nei periodi di convalescenza che hanno pure probabilmente origine tossica, o casi di psicosi latente eccitati dalla grippe (manie, malinconie, casi di *dementia*, *prerex*, ecc.). Tutta questa fenomenologia della grippe è nota agli psichiatri) e non ha nulla a che vedere con dei processi infiammatori

della sostanza cerebrale. Stati deliranti si presentano bensì anche nella grippe (3, 4, 5) ma in tali casi si osservano vasti focolai infiammatori della sostanza corticale. Alcuni tagli di congelazione e un'occhiata al microscopio evitano la confusione di cose che non hanno niente a che fare l'una o con l'altra. La causa dei deliri può esser varia, come può essere varia anche la causa dell'astenia e degli stati di sonnolenza. Un ammalato che dorme profondamente alcuni giorni dopo una grave grippe non ha nulla a che vedere coll'ammalato di encefalite letargica. Noi dobbiamo quindi assolutamente concludere che non c'è nessuna ragione plausibile che permetta di riguardare l'encefalite letargica semplicemente quale uno degli aspetti che la grippe può assumere. Clinicamente presenta un quadro tipico, che non si può identificare colla grippe e può trasformarsi perfino in una malattia cronica del sistema nervoso. Una differenziazione batteriologica non può essere certamente possibile perchè noi oggi ignoriamo ancora l'eziologia della grippe. Ad ogni modo si può però dire che l'agente eziologico dell'encefalite letargica (vedi pag. 83-87) è un virus vivente che non passa filtro di Berkefeld. Che questo virus sia proprio lo streptococco pleomorfo di Wiesner credo si possa considerare dimostrato tenendo conto delle ricerche successive di Marinesco e di Bernhardt [e Simons. Wiesner e altri ammisero per qualche tempo che il diplostreptococco fosse anche l'agente patologico della grippe, abbandonarono poi spontaneamente quest'ipotesi perchè risultò errata. Se quindi in qualche singolissimo caso di grippe si riuscì ad isolare il diplostreptococco di Wiesner significa che l'agente della grippe, capace di attivare ogni sorta di cocchi (pneumococchi, bacilli di Pfeiffer, streptococchi, ecc.) ha in quei singoli casi attivato anche lo streptococco pleomorfo! Così si potrebbe anche spiegare l'eventuale insorgere di una vera encefalite letargica nel decorso di una grippe. Per quelli che ammettono che la grippe sia dovuta a un germe filtrabile ricordo ancora che il virus dell'encefalite letargica non passa il filtro di Berkfield. Infine bisogna anche ammettere almeno fino a prova contraria l'ipotesi che la grippe (cioè tutte le molte e varie malattie che durante la pandemia furono raccolte con questo nome) non sia dovuta a un virus contagioso nel senso odierno, ma a un agente di natura finora ignota. *Quello che è sicuro è che dall'encefalite letargica [si riuscì a coltivare sempre e soltanto lo streptococco pleomorfo! Dalla grippe tutti i germi possibili e fra questi qualche rarissima volta lo streptococco pleomorfo!*

L'argomento epidemiologico è l'argomento principale di quelli che vogliono identificare la grippe coll'encefalite letargica. Secondo questi autori, data la parziale coincidenza dell'epoca delle due epidemie, si deve ammetterne l'univocità.

Ma la semplice coincidenza dell'epoca in cui si osservano le due malattie può essere considerata quale dato sufficiente alla loro identificazione? Vi sono due ragioni fondamentali che si oppongono a tale identificazione.

Anzitutto come dissi già al principio di questo capitolo l'epoca delle due epidemie coincide molto relativamente! Io osservai l'epidemia di encefalite letargica a Vienna un anno prima dell'inizio della pandemia spagnola e in secondo luogo durante tutto il tempo in cui la grippe infierì a Vienna assumendo tutte le forme possibili, non si osservò nemmeno un caso di encefalite letargica col reperto anatomopatologico tipico. Appena sul declinare della pandemia nella primavera del 1919 si osservano alcuni casi di encefalite letargica. Anche nelle altre città dove vi furono epidemie di encefalite letargica esse formarono sempre delle piccole epidemie a sè, anche se l'epoca corrispondeva a quella dell'epidemia di grippe! Dobbiamo quindi dire che

l'encefalite letargica è un morbo che si osserva sporadicamente in tutte le epoche e si presenta di tanto in tanto in forma epidemica più o meno diffusa. Le epidemie di encefalite letargica non sono necessariamente contemporanee a quelle di grippe (1916-17) e anche quando le epoche coincidono non vi è nessun nesso causale evidente colla gravità e diffusione dell'epidemia di grippe. Tutte queste ragioni mi sembrano contraddire la semplice identificazione dell'encefalite letargica colla grippe, e sarà meglio astenersi dall'identificarle fino a che non si avranno per l'identificazione delle basi un po' più solide che non la causale coincidenza dell'epoca. Ripeto quindi che giudico assolutamente errata l'opinione di coloro che vorrebbero denominare l'encefalite letargica, encefalite da grippe. Quando sarà noto il fattore eziologico della grippe si potrà discutere più o meno sull'opportunità di tale denominazione, per ora no, che tale denominazione identificando col nome di grippe cose disparate non può portare che a una mancanza di diagnosi esatte, a un confusionismo clinico.

Ad ogni modo però per quanto io sia assolutamente contrario a un'identificazione devo ammettere che vi sono alcuni dati anche in favore di quelli che ammettono l'univocità della malattia.

Oberndorfer ricorda le caratteristiche polmoniti flaccide che si osservarono nel periodo antecedente all'epidemia di grippe e osserva che anche i casi di encefalite letargica si osservarono generalmente nel periodo antecedente alla pandemica di grippe e pensa che forse si possono riguardare quali prodromi della grippe. Quest'ipotesi non è certo priva di fondamento, specialmente se si pensa che anche l'epidemia di nona che fu quasi sicuramente un'epidemia di encefalite letargica si presentò nel periodo antecedente l'epidemia influenzale.

L'ammissione che talvolta possa esistere nesso fra l'epidemia di grippe e quella di encefalite letargica ha quindi una certa base. Ma quale è questo nesso? Si tratta di un'infezione mista o forse di generazioni alternate del medesimo virus (streptococco pleomorfo) che in una generazione produce l'encefalite letargica nella seguente la grippe?

E d'altronde è proprio necessario che l'eziologia della grippe sia dovuta a un virus nel significato odierno della parola?

Non potrebbe trattarsi di un agente del tutto ignoto che di tempo in tempo aumenta la virulenza di tutti i batteri del gruppo delle malattie infettive da raffreddamento, alcuni prima, alcuni poi?

Ma tutte queste sono ipotesi. La grippe è finora una incognita.

L'encefalite letargica invece è un morbo a quadro clinico ed anatomico ben definiti, meglio non confonderla con malattie incerte ed ignote come la grippe, specialmente quando l'identificazione si posa su ipotesi o ancor peggio su impressioni personali.

CONCLUSIONE.

Ora, che cosa insegnano i quadri istologici, le osservazioni cliniche, i risultati degli esperimenti in rapporto alla genesi e al decorso della malattia in discussione? Il morbo fu trasmesso alle scimmie ed ebbe carattere epidemico, fattori questi sufficienti a dimostrarne la natura infettiva dovuta probabilmente allo streptococco di Wiesner. Il virus ha speciale affinità per la sostanza grigia, e si trasmette per via linfatica; nella scimmia iniettata subduralmente i primi sintomi si ebbero dopo 6 ore: la sola via linfatica può trasmettere un'infezione con tale rapidità! Il punto di partenza

dell'infezione è da ricercarsi probabilmente nelle vie respiratorie perchè i prodromi sono spesso a carico di dette vie e le alterazioni tonsillari sono frequenti. I primi fatti encefalici della malattia sono dati da sintomi meningei. I fenomeni di infiammazione della sostanza grigia non sono però dovuti a trasmissione diretta dai focolai infiammatori iniziali a carico delle meningi come avviene, secondo Harbitz e Scheel nella poliomielite; fu già detto che i focolai della sostanza grigia non stanno in correlazione coi fatti infiammatori delle meningi, non vi sono passaggi regolari dell'infiltrazione dalle meningi al tessuto nervoso, non continuazione dell'infiltrazione vasale della sostanza grigia nelle meningi nè viceversa.

Il virus raggiunge lo spazio aracnoidale per via linfatica e si trasmette poi alla sostanza grigia per cui ha un'affinità specifica. Anche nella scimmia che subì un'encefalite fortemente emorragica le infiltrazioni vasali e le emorragie furono esclusive della sostanza grigia. E nella sostanza grigia stessa, la sostanza pericavitaria centrale presenta rispetto all'azione del virus specificità anche maggiore delle altre parti grigie dell'encefalo. Attorno all'acquedotto di Silvio le alterazioni sono più frequenti e più gravi. Il virus si lega alle cellule gangliari; le infiltrazioni dei tessuti e dei vasi sono processi di reazione ai danni inflitti alle cellule. L'ipotesi di un'infiltrazione vasale primitiva non spiegherebbe la limitazione della medesima ai tratti vascolari che decorrono nella sostanza grigia. I processi di reazione vascolari consistono in proliferazione avventiziale, fuoruscita di essudato contenente cellule linfoidi, poliblasti, cellule migratorie, in singoli casi polinucleati. Il tessuto spesso reagisce per primo trasformando i suoi nuclei grandi e piccoli in poliblasti migratori istogeni che in modo simile agli ematogeni, vengono attirati per chemotassi dalle cellule alterate dal virus che invadono e fagocitano. La glia riempie in seguito i vuoti sorti dalla distruzione degli elementi nervosi, i poliblasti migratori trasformati in cellule con granuli grassi trasportano molto lentamente i detriti fagocitati, sia negli spazi linfatici perivascolari sia nell'interno stesso del lume vasale. Le guaine vascolari nei preparati microscopici del primo caso venuto a morte, dopo che la maggior parte dei sintomi era scomparsa da parecchio tempo, sono infarcite di cellule con granuli grassi. L'edema iniziale e l'infiltrazione vascolare comprimendo le vie nervose interrompono temporaneamente la conduzione nervosa e originano conseguentemente le paralisi e le alterazioni dei riflessi delle estremità e le paralisi pseudobulbari. L'infiltrazione della sostanza grigia e la distruzione dei neuroni sono causa delle paralisi nucleari che variano col variare della localizzazione del processo. Focolai della sostanza grigia pericavitaria danno alterazioni a carico degli oculomotori (frequentissime!), focolai nel talamo, alterazioni motorie: coreoatetosi e parestesie (sindrome talamica), focolai nel nucleo lenticolare producono i fenomeni catatonici, focolai nella corteccia danno infine sintomi cerebrali. La neuronofagia nell'E. l. non è grave come nella poliomielite; attacca singole cellule o gruppi di cellule in modo da rendere possibile un ristabilimento quasi completo delle funzioni lese durante il decorso della malattia. Anche le vie nervose si reintegrano generalmente dopo cessata la compressione. La varietà dei sintomi morbosi e l'esito della malattia nei singoli casi, non dipende tanto dalla gravità quanto dalla localizzazione delle lesioni. I casi II e III, che sembravano gravissimi, guarirono, il primo caso che ebbe i sintomi più gravi ebbe dopo mesi di malattia un periodo di temporaneo miglioramento, il V caso invece che sembrava lieve, morì dopo brevissimo tempo.

Il decorso con esito letale improvviso è dovuto all'estendersi della malattia a uno dei centri vitali; p. e. al nucleo del vago.

Da quanto esposto risulta che anatomo-patologicamente l'E. l. è un processo infiammatorio del parenchima causato da stimolo infettivo, con infiltrazione parvicellulare secondaria dei vasi, simile quindi alla poliomielite.

Le cellule d'infiltrazione sono press'a poco le stesse in tutti i processi infiammatori del cervello con infiltrazione del tessuto e dei vasi. [Encefalite, poliemielite, paralisi progressiva (Nissl e Alzheimer) malattia del sonno (Spielmeier), lyssa, durine, malattia di Borna nei cavalli (Yoest), sclerosi multipla a placche]. Si tratta sempre prevalentemente di infiltrazioni di linfociti, poliblasti, plasmacellule, eventualmente cellule a granuli grassi e la diagnosi microscopica differenziale può riuscire difficile, vi sono però dei caratteri speciali che valgono a differenziare le singole malattie, nella paralisi e nella malattia del sonno, le plasmacellule sono molto numerose e si notano alterazioni e proliferazioni vasali corrispondenti al decorso cronico di ambedue le malattie; la corteccia, i gangli della base, il mesencefalo, sono nella paralisi i punti in cui si rinvencono le alterazioni maggiori, il quadro microscopico della malattia di Borna è molto simile a quello dell'encefalite letargica, presenta tutti i caratteri di una polioencefalite acuta. Per distinguere i casi a decorso acuto da quelli lenti, notisi, in genere, che nei casi a decorso rapido prevalgono i poliblasti e le cellule migratorie, e che si osservano frequentemente fatti distruttivi dovuti a emorragie, nei casi cronici invece prevalgono i linfociti, le plasmacellule, e i processi rigenerativi dei vasi e della glia; inoltre nei processi cronici lenti non vi è *accumulo di cellule a granuli grassi* perchè i detriti vengono fagocitati e trasportati via, man mano che si formano; nei casi a decorso acuto, nel primo stadio le cellule a granuli grassi mancano completamente perchè i tessuti subiscono appena in un secondo periodo la degenerazione grassa, nel secondo le cellule a granuli grassi sono molto numerose. Fra le malattie che presentano un quadro microanatomico infiammatorio, si noti ancora la sclerosi a placche (Marburg, Simmerling R  cke) che lo presenta nelle recidive acute e l'*encefalites pontis et cerebelli* che ora si differenzia sempre pi  dalla sclerosi multipla. In ambedue queste malattie   intaccata specialmente la sostanza bianca, sono quindi infiltrati specialmente i vasi che decorrono nella sostanza bianca, e in seguito alla facilit  colla quale la mielina subisce la degenerazione grassa, si notano numerose cellule grasse gi  nel periodo acuto. L'infiltrazione   composta prevalentemente di linfociti poliblasti, e singole plasmacellule. Essenzialmente dunque tutte queste encefaliti (anche la sclerosi a placche   anatomicamente un'encefalite) presentano processi simili e le differenze singole dipendono specialmente dalla localizzazione e dall'acutezza del processo. Ma le malattie ora descritte sebbene lo sieno anatomicamente, non vengono generalmente considerate quali encefaliti. La sintomatologia e il decorso sono tipici per ciascheduna e permettono una diagnosi specifica, p. e. nelanane, par. progressiva, non   quindi necessario stabilirne i rapporti differenziali coll'encefalite letargica, differenziazione che   invece utile stabilire in rapporto a quei morbi che vanno generalmente sotto il nome comune di encefaliti e fra i quali noto le infiammazioni trasmesse dalle meningi alla sostanza nervosa in casi di meningiti luetiche, tubercolari, cerebrospinali e pneumococciche.

Faccio seguire una rapida rivista di tutte le encefaliti. Ho gi  descritto il decorso clinico e il momento causale del caso descritto da Gayet che anatomicamente present  processi degenerativo-infiammatori, sclerosi dei tessuti e rammollimento del terzo ventricolo, dell'acquedotto, della base del quarto ventricolo, dei corpi quadrigemini e della regione della ghiandola pineale. Segu  la descrizione della polioencefalite acuta

emorragica superiore (che però veramente non è un'encefalite) fatta da Wernicke, un caso di encefalite fu descritto da Bozzolo nel '90, nel 1884 Strümpel descrisse la paralis cerebri infantile infettiva che contrappose alla poliomielite infantile. Lo stesso autore divise poi le encefaliti in polioencefaliti di Wernicke, paralisi infantile cerebrale, encefaliti degli adulti. Nel 1890 Leichtenstern descrisse le encefaliti durante l'epidemia d'influenza, nel 1895 Nauverk dimostrò il bacillo di Pfeiffer nei focolai encefalitici. Riguardo il reperto anatomico-patologico dei suoi casi, Wernicke ricorda la colorazione rosea delle pareti del II ventricolo, le numerose emorragie puntiformi che circondano i vasi e le cellule granuleggiate che si notano sempre vicino alle cellule infiltrate. Secondo Schröder la polioencefalite di Wernicke presenta emorragie nelle guaine vascolari e nelle vicinanze dei vasi grandi e piccoli, e processi di riparazione (proliferazione della glia ecc.) ma non presenta veri fatti infiammatori in senso stretto. Io stesso esaminai diversi casi di polioencefalite di Wernicke e non osservai mai fatti infiammatori acuti, ma sempre degenerazione ialina omogenea delle pareti vascolari, emorragie nel parenchima, cellule di glia ingrandite con numerosi dendriti radicolari, poliblasti con nuclei contorti e cellule granuleggiate. Tutti fatti che dimostrano processi tossici (alcolici) antichi e recenti, e non processi infiammatori. E nemmeno i casi di cosiddetta encefalite da influenza di Pfuhl e Leichtenstern sono da considerarsi quali encefaliti infiammatorie. Si tratta piuttosto di processi vascolari embolico-trombotici. Non furono mai finora *dimostate con sicurezza encefaliti infiammatorie da influenza*, e probabilmente molti dei casi descritti con questo nome sono delle encefaliti letargiche che non furono riconosciute perchè la malattia non era stata ancora descritta. Infine i casi di paralisi infantile cerebrale di Strümpell presentano nel centro semiovale dei grandi focolai encefalitici giallo-rossi con emorragie e raccolte di linfociti intorno ai vasi sanguigni, sono quindi processi prevalentemente vascolari. E diversi dalla nostra encefalite, che è una polioencefalite parenchimatosa infiammatoria, sono anche i casi di necrobiosi del tessuto cerebrale con formazione di cellule granuleggiate nella regione dell'angolo del ponte, descritti da Oppenheim, casi che si identificano coll'encefalite *pontis et cerebelli*, e diverse sono pure le forme tossiche che danno sintomi clinici, paralisi oculomotorie, ma che all'autopsia non presentano alterazioni visibili nè macro nè microscopicamente (Strümpell, Oppenheim, Marina).

È un fatto noto che nel 50 % dei casi di encefalite sono attaccati i gangli cerebrali e specialmente la sostanza grigia pericavitaria. Molto raramente è attaccato il midollo spinale ed il cervelletto. In tutte le encefaliti i focolai sono generalmente numerosi e sparsi, talvolta abbastanza grandi, talvolta microscopici, si notano spesso emorragie e infiltrazioni a focolai e sparse di cellule rotonde intorno ai vasi, nelle guaine vascolari e nel tessuto.

Mancano le cellule granuleggiate grasse nei casi a decorso rapido, il reperto batteriologico è negativo, i fatti fondamentali del processo infiammatorio sono: iperemia, emorragia, essudati e infiltrazione di cellule rotonde.

Se si pensa ora che anche il sonno letargico era noto in singoli casi di encefalite (Oppenheim) risulta che evidentemente erano già stati osservati dei *casi sporadici* della malattia che io descrissi dopo averla osservata durante una piccola epidemia. Mi sembra quindi giustificato concludere che la polioencefalite letargica infettiva è una malattia che appare di tanto in tanto in *forma epidemica* (nona, malattia del sonno di Tubinga, forse il morbo di Guerlier, infine l'epidemia che serpeggia in tutta Europa

in questi ultimi anni) ma può anche presentarsi sporadicamente come la poliomielite. Etiologicamente è causata dallo streptococco pleomorfo.

Per poter dare all'encefalite letargica il posto che le spetta fra le altre encefaliti infiammatorie non purulente vorrei dividere, basandomi su reperti anatomo-patologici, il gruppo delle encefaliti a carattere *infiammatorio parenchimatoso* da quello in cui prevalgono le alterazioni perivascolari (encefalite luetica, paralisi infantile cerebrale, encefalite emorragica in seguito a influenza, grippe, e ad altre malattie infettive, e la polio encefalitica emorragica superiore di Wernike); e il primo gruppo a sua volta in mieloencefaliti (sclerosi a placche, encefalite del ponte, encefalite a cellule granuleggiate, ecc.) che attaccano specialmente la sostanza bianca, e le polioencefaliti che attaccano specialmente la sostanza grigia.

Tra queste si notino quelle a decorso subacuto (paralisi progressiva, lues cerebri, durine, malattia del sonno dei negri) e quelle a decorso acuto: *encefalite letargica* (nona), malattia di Born, encefalite nella poliomielite, lyssa ecc.

Mi è infine un grato dovere ringraziare di tutto cuore la mia instancabile collaboratrice signorina G. Barzilai per il suo aiuto adeguato per tenacia e cognizioni scientifiche nella compilazione del presente lavoro e per la revisione delle bozze di stampa

Trieste, 3 gennaio 1920.

Spiegazione delle figure.

Fig. 1. — Corteccia cerebrale del IV caso, ingrandimento 80:1 — *Lpm* leptomeninge infiltrata, *a* vaso, *J* focolaio d'infiltrazione degli strati profondi, *Gf* vaso infiltrato (tionina).

Fig. 2. — Corpi quadrigemini anteriori del V caso, ingrandimento 5:1 — *A* acquedotto, *Gf* vaso infiltrato (tionina).

Fig. 3. — Corteccia dell'XI caso: Fig. 3 - ingrandimento 80:1. Fig. 3-A - Ingrandimento 500:1 — *Plz* plasmacellule, *Pb* poliblasti con linfociti fagocitati, *l* linfociti (tionina).

Fig. 4 e 4-A. — Vaso del talamo del IV caso, ingrandimento 500:1 — *a b c d* cellule avventiziali, *Gz* cellule di glia, *Gf* vaso (tionina).

Fig. 5. — Regione interpeduncolare del IV caso, ingrandimento 5:1 — *H* irradiazione dal nucleo rosso nella cuffia, *3-V* terzo ventricolo, *Gf* vaso infiltrato, *Blt* emorragie, *Pp* pes peduncoli (emat.-eosina).

Fig. 6. — Corteccia cerebrale caso V, ingrandimento 100:1 — *gR* fila di nuclei di glia, *Gf* + *Blt* vaso infiltrato con emorragie perivascolari nello spazio di Hiss, *N* focolaio neuronofago (tionina).

Fig. 7. — Corteccia cerebrale caso V, ingrandimento 50:1 — *J* focolai d'infiltrazione parvicellulare nel parenchima, *Gf* vaso infiltrato.

Fig. 8. — Giro limbico caso IV, ingrandimento 300:1 — *LKz* leucociti polinucleati, *Pb*, *Pb*, *Pb* poliblasti, *Py* cellule piramidali.

Fig. 9. — Giro limbico, focolaio formato da leucociti, caso IV, ingrandimento 300:1 — *Gf* vaso, *Pb*, *Pb*, poliblasti.

Fig. 10. — Subst. reticular. med. oblong. caso XI, ingrandimento 200:1 — *Gf* vaso, *Pb* poliblasti, *N* focolai neuronofago (bleu di metilene).

Fig. 11. — Cellula gangliare della subst. reticular. med. oblong. neuronofagia (stadio iniziale), caso XI, ingrandimento 600:1 — *a* facocita, *Pb*, *Pb*, poliblasti, *Pbz* poliblasto caudato, *Ggz* cellula gangliare (tionina).

Fig. 12. — Talamo ottico caso V, ingrandimento 250:1 — *a b c d* proliferazione delle cellule satelliti (bleu di metilene).

Fig. 13. — Cellula piramidale della corteccia cerebrale, caso IV, ingrandimento 600:1 — *Py* cellula piramidale, *Pb*, *Pb*, poliblasti, *LKz* leucocita polinucleato (tionina).

Fig. 14. — Corteccia cerebrale, ingrandimento 300:1 — *a* Cellula piramidale sclerotica, *b* cellula piramidale grinza, *c* glia proliferata, *d* zolle di glia (tionina).

Fig. 15. — Substantia nigra, caso IV, ingrandimento 600:1 — *Ggz* cellula gangliare, *a* cellula avventiziale (bleu di Metilene).

Fig. 16. — Corteccia cerebrale, caso XI, ingrandimento 40:1 — *P* pia, *M* sostanza midollare, *Blt* emorragia, *FKz* cellule con granuli grassosi (Marchi).

Fig. 17. — Parete del III ventricolo, caso I, ingrandimento 400:1 — *Gz* cellule di glia, *FKz* cellule con granuli grassi, *Gf* vaso con infiltrazione di cellule, *a* granuli grassi (bleu di metilene).

Fig. 18. — Nucleo lenticolare, caso I, ingrandimento 200:1 — *3-V* ventricolo III, *FKz* cellule a granuli grassi, *Pu* putamen, *GLp* globus pallidus, *Cs* corpus striatum (Marchi).

Fig. 19. — Regione interpeduncolare, caso I, ingrandimento 3:1 — *FKz* cellule con granuli grassi, *Pp* pes peduncoli, *3-V* III ventricolo, *H* irradiazione della cuffia (Marchi).

Fig. 20. — Corpo striato della scimmia, ingrandimento 200:1 — *Blt* emorragie, *Gf* vaso infiltrato (ematossilina-eosina).

Diritti di proprietà riservati. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

SOMMARIO:

I. G. Sabatini. - *Sulla ricerca dell'acido glicuronico urinario.* — II. G. Lorenzani. - *Contributo clinico sul valore della glicuronuria.* — III. G. Marcialis. - *Contributo allo studio della eliminazione dei cloruri nelle malattie febbrili.*

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

Sulla ricerca dell'acido glicuronico urinario

per il dott. GIUSEPPE SABATINI, assistente e libero docente.

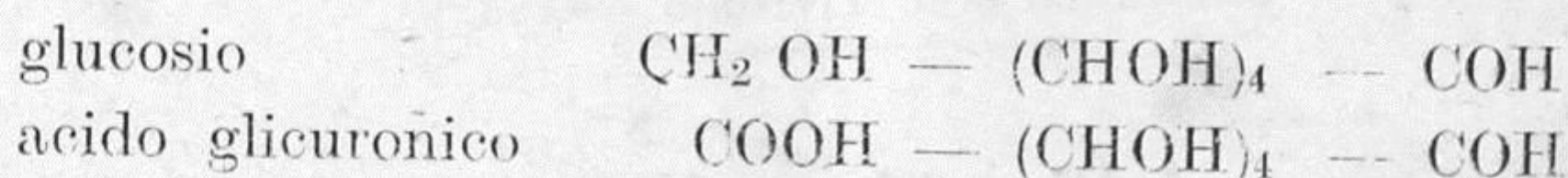
Il valore fisiopatologico e clinico dell'acido glicuronico è salito in notevole considerazione durante questi ultimi anni soprattutto per opera dei ricercatori (tra i quali il Roger e la sua scuola) di un metodo capace di valutare la insufficienza epatica, metodo che fosse meno infido di tutti gli altri fino ad oggi conosciuti. E così lo studio della glicuronuria spontanea e provocata per la diagnosi di insufficienza epatica è stato ed è oggetto di molte pubblicazioni; ma esso non rientra in questo mio breve lavoro, che è diretto invece a stabilire il significato, il valore e la chimica dell'acido glicuronico urinario. L'argomento mi è sembrato non privo d'interesse in considerazione del fatto che fino a poco tempo addietro la massima ragione, onde la ricerca a scopo clinico dell'acido glicuronico era così di rado eseguita, dipendeva appunto o dalla complicatezza e difficoltà delle reazioni proposte, o dall'essere quelle più semplici non specifiche dell'acido glicuronico, ma generalmente comuni ad altri composti e soprattutto ai pentosi.

Ricordi di chimica e fisiopatologia dell'acido glicuronico.

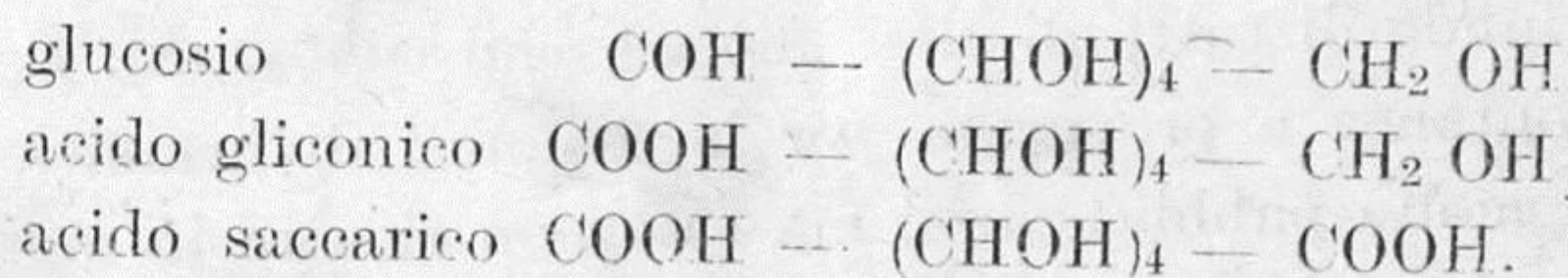
L'acido glicuronico venne ottenuto la prima volta da Schmiedeberg e Meyer mediante scomposizione con acidi minerali degli [acidi α e β canfoglucuronici contenuti nell'urina dei cani ai quali si era somministrata la canfora.] Fu poi ottenuto per sintesi da Fischer e Piloty per mezzo dell'acido saccarico derivante a sua volta dal glucosio; essi l'ottennero scaldando per cinque o sei ore a bagno-maria l'acido saccarico $C_6H_{10}O_8$ che viene così trasformato in acido saccarolattone, $C_5H_8O_7$, il quale poi, trattato con amalgama di sodio, dà acido glicuronico.

È oggi ammesso che l'acido glicuronico sia un prodotto di ossidazione del glucosio, ma sul modo come avvenga questa trasformazione la letteratura riporta opinioni diverse: è l'acido glicuronico un prodotto immediato di trasformazione del glucosio, o piuttosto si forma per effetto della presenza nell'organismo di determinate sostanze che fanno deviare dalla norma le metamorfosi del glucosio?

Lo Schmiedeberg e il Meyer in appoggio della prima teoria sostengono che il glucosio stesso si trasformi prima in acido glicuronico, e che questo dopo, per effetto del suo accoppiamento con un'altra sostanza (canfora ecc.), venga sottratto alla ulteriore scomposizione. Si potrebbe anche pensare che l'acido glicuronico rappresenti un derivato del glucosio instabilissimo, per modo che man mano che si forma nell'organismo venga rapidamente trasformato dal sangue e dai tessuti. Ciò è però poco probabile, poichè dagli esperimenti del Paderi risulta che aggiungendo al sangue e ad estratti di organi acido glicuronico questo non sparisce ma si mantiene indecomposto per tutta la durata dell'esperimento; inoltre risulta che iniettando nel sangue o sotto la pelle dei conigli l'acido glicuronico, questo in buona parte comparisce immodificato nelle urine. Con molta probabilità quindi quest'acido non rappresenta un prodotto di ossidazione immediata del glucosio; a prova di questa seconda teoria Fischer e Piloty riportandosi alle formule chimiche:

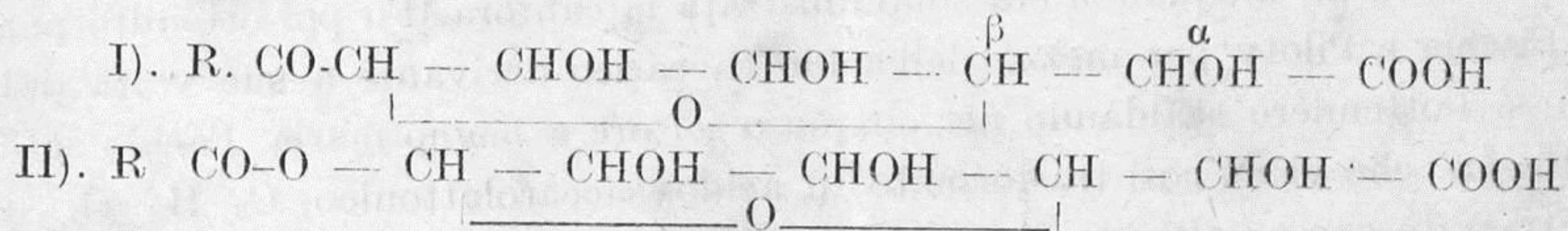


sostengono che è assai poco probabile che l'acido glicuronico si abbia come prodotto immediato dell'ossidazione del gruppo alcoolico del glucosio, quando in questo esiste il gruppo aldeidico COH che è assai meno stabile e che dovrebbe rimanere immutato; per cui, nelle varie successive ossidazioni del glucosio, secondo Fischer non si produce acido glicuronico, ma si producono acido gliconico e acido saccarico, secondo le formule seguenti:

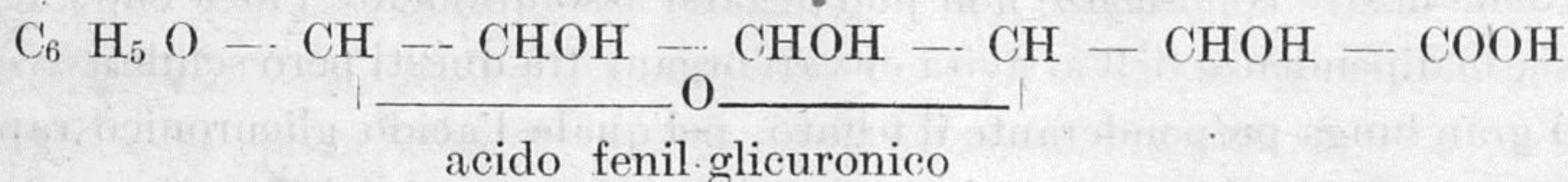


Per spiegare la produzione di acido glicuronico dal glucosio, come giustamente ricorda anche Roger, bisogna risalire al dato fisiologico che nell'organismo l'acido glicuronico non si trova mai libero, bensì accoppiato a vari radicali, soprattutto ossidrili alcoolici o fenolici.

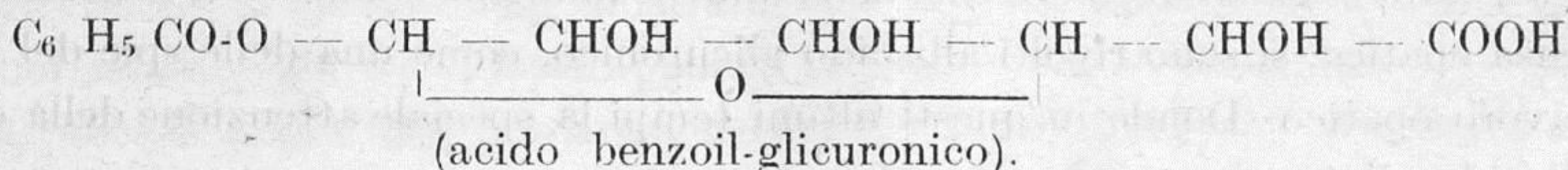
Sarebbe appunto questa coniugazione che, avvenendo già nella molecola del glucosio, servirebbe a salvare il gruppo aldeidico da successiva ossidazione, la quale potrebbe allora portarsi sul gruppo alcoolico. Si sa infatti che il glucosio può unirsi a varie radicali, formando dei glucosidi; questo accoppiamento avviene per la catena aldeidica che resta bloccata; dal glucoside può, per ossidazione, derivare l'acido glicuronico coniugato. Questo accoppiamento può avverarsi secondo due differenti maniere (Roger);



Esempio della maniera I è dato dall'accoppiamento con il fenolo ($C_6 H_5 OH$) che dà



ed esempio della maniera II è fornito dall'acido benzoico ($C_6 H_5 COOH$) che forma :



L'acido glicuronico puro si presenta sotto forma di sciroppo facilmente solubile in acqua e nell'alcool, bollendo in soluzione acquosa per un'ora il 20 % si trasforma nell'anidride corrispondente (lattone o glicurone), che si presenta invece cristallizzata sotto forma di tavole monocline incolori.

Riduce i sali di rame, di bismuto e di argento, gira a destra il piano di polarizzazione della luce (a differenze dei composti glicuronici che invece lo deviano a sinistra), non fermenta con il lievito di birra.

Mentre delle proprietà chimiche dell'acido glicuronico, alle quali ho brevemente accennato siamo oggi bene informati, altrettanto non si può dire delle sue proprietà biologiche : dove quest'acido si formi nell'organismo, da che cosa derivi, e quale ufficio compia, sono quesiti sui quali molti autori hanno indirizzato i loro studi; e se risultati lusinghieri se ne sono avuti, non siamo ancora giunti ad aver una spiegazione sufficiente.

L'acido glicuronico, sempre in accoppiamento, è stato ritrovato nel sangue normale (Lépine, P. Mayer), dove è svelabile a periodi, e nelle orine, sia normali, sia patologiche : è all'acido glicuronico dovuta la proprietà riduttrice di molte orine, come ha dimostrato il Reale, che in Italia ha pubblicato notevoli studi su questo composto.

La quantità di acido glicuronico che l'uomo sano elimina giornalmente colle orine si fa ascendere a gr. 0,35-0,40; essa rappresenta il doppio degli eteri solforici acidi, che sommano a gr. 0,18 circa. Tra le sostanze introdotte come medicinali, colle quali l'acido glicuronico forma dei composti, che possono comparire in grande quantità nelle orine, sono da annoverarsi : la naftalina, la canfora, l'idrato di cloralio, la trementina, che si eliminano come acido naftolglicuronico, confoglicuronico, urocloralico, terpenglicuronico. L'opinione di Bial, che nelle feci trovinsi dei glicuronati, è stata contraddetta da P. Mayer, il quale ha dedotto che il Bial ha probabilmente preso un pentosano per acido glicuronico : del pari è assai discutibile l'affermazione di Leersum che nella bile si trovi acido glicuronico.

La funzione nell'organismo dell'acido glicuronico pare sia quella di fissare molte sostanze tossiche sotto forme di composti privi di qualsiasi azione nociva.

Donde si origini l'acido glicuronico è controverso : alcuni, con Thierfelder, sostengono che esso provenga dal nucleo idrocarbonato dei glicoproteidi ; altri, e sono in prevalenza, lo fanno sempre direttamente derivare dagli idrati di carbonio. Infine Schmiedeberg ha sostenuto che una piccola quantità di acido glicuronico derivi dall'acido condroitinsolforico delle cartilagini, che scomponendosi dà luogo a condrosina, donde verrebbero, per idratazione, acido glicuronico e glucosamina.

Ancora più discussa è la sede di formazione dell'acido glicuronico: i sostenitori della semplice genesi epatica sono stati confutati con validi argomenti, sicchè allo stato attuale delle nostre conoscenze non può negarsi assolutamente l'idea che l'acido glicuronico sia in dipendenza dell'attività di vari organi: fra questi però sembra avere importanza di gran lunga preponderante il fegato, pel quale l'acido glicuronico rappresenterebbe il mezzo più valido, col quale esso estrinseca la sua normale funzione antitossica. E tale idea è stata la guida di coloro che, nella difficile indagine dei mezzi rivelatori dell'insufficienza epatica, si sono rivolti all'acido glicuronico, come una delle spie del molteplice lavoro epatico. Donde in questi ultimi tempi la speciale attenzione della clinica verso l'acido glicuronico.

Le reazioni dell'acido glicuronico.

La ricerca dell'acido glicuronico come accennavo è rimasta per lungo tempo quasi del tutto limitata al campo puramente chimico, per la mancanza di reazioni che unissero una relativa facilità di esecuzione alla necessaria specificità. Il solo metodo usato fino a poco tempo addietro era la preparazione dell'osazone corrispondente; ma esso, a prescindere dalla difficoltà e dalla lunghezza di esecuzione, presentava l'inconveniente, assai spesso insormontabile, di richiedere una discreta dose di acido glicuronico, che, trattandosi di urine, data la quantità percentuale e totale a volte minima dei derivati glicuronici in esse presenti, non era realizzabile.

Le altre reazioni chimiche qualitative in uso erano comuni con i pentosi; e quindi bisognava, nell'applicarle, partire dal presupposto che non esistesse pentosuria, ciò che poteva in qualche caso non essere giusto.

B. Tollens nel 1908 descrisse come reazione specifica dell'acido glicuronico la prova della naftoresorcina; dopo di allora, con modificazioni più o meno sostanziali e dirette a svelare l'acido glicuronico nella speciale forma e quantità sotto le quali trovasi nelle urine, ove esistono anche altri composti normali e patologici capaci di turbare la reazione chimica, la reazione di Tollens è stata largamente applicata in clinica, dove è venuta a colmare un vuoto realmente sentito.

Però, come vedremo, non mancano alla prova della naftoresorcina obiezioni alcune volte gravi; sicchè quando Guido Goldschmiedt pubblicò come propria dell'acido glicuronico la reazione coll' α -naftolo, molti ricercatori l'adottarono e la preferirono. Ma anche questa reazione fu oggetto di critiche aspre e di obiezioni capitali riconosciute in parte dallo stesso Goldschmiedt; di guisa che nello stesso campo chimico bisogna riconoscere che la ricerca dell'acido glicuronico urinario non ha trovato ancora una soluzione esente da dubbi ed accettata da tutti.

La cosa sarebbe grave in sè stessa e taglierebbe per ora la strada allo studio clinico della glicuronuria se molte delle obiezioni non si potessero eliminare, e se non fosse d'altra parte noto come in chimica biologica le cause di perturbamento sorgono tanto improvvise e svariate e numerose da mettere il ricercatore sempre in guardia di fronte ai risultati che ottiene, costringendolo ad accertarli mediante continue controprove, e ad accettarli solo dopo che hanno subito il vaglio di una vigile critica.

Laonde occorre, con lo studio comparativo, assodare alcuni punti della questione e vedere se eventualmente si possa stabilire un giuoco di controlli, ed in ogni caso assegnare un significato correlativo alle varie prove proposte.

Le reazioni chimiche di cui oggi disponiamo per la ricerca dell'acido glicuronico nelle urine sono le seguenti.

Prova della p-bromofenildrazina (Neuberg):

L'acido glicuronico, come il glucosio, forma colla fenildrazina una combinazione cristallizzata. Con l'idroclorato di p-bromofenilidrazina dà luogo ad un p-bromofenilosazone, $C_{12}H_{17}O_7N_2Br_2$, che si distingue da quello degli altri carboidrati pel potere attivissimo di deviazione a sinistra della luce polarizzata e per la sua insolubilità in alcool assoluto. Su ciò si basa appunto la reazione di Neuberg, che si esegue così:

Si procede prima alla preparazione dei composti glicuronici evaporando l'urina giornaliera fino a farle assumere una consistenza sciropposa, e dopo acidificazione con acido solforico allungato, si agita parecchie volte accuratamente con miscuglio alcoolico-etereo (2 : 6). Il residuo ottenuto con l'evaporazione della soluzione alcoolico-eterea viene ripreso con alcool, precipitato con acetato neutro di piombo e filtrato. Dal filtrato si precipitano i composti glicuronici trattandolo con acetato basico di piombo; il precipitato di piombo si separa con la filtrazione, si stempera in acqua, si scompone mediante idrogeno solforato e si filtra per liberare il liquido dal precipitato di solfuro di piombo. Dopo ciò si allontana dal filtrato l' H_2S mediante corrente d'aria e si neutralizza con acqua di barite. Si evapora infine a piccolo volume, si scompone il sale baritico con la quantità necessaria di acido solforico, si filtra per eliminare il solfato baritico, e si evapora il liquido a bagnomaria o meglio nel vuoto, dopo di che i composti glicuronici si separano per lo più in forma cristallina. Ottenuto questo il Neuberg scompone i composti glicuronici esistenti nel filtrato del precipitato di solfuro di piombo mediante ebollizione prolungata (due ore circa) del liquido acidificato con acido solforico (così da contenere dall'uno al due per cento d'acido). Si neutralizza esattamente con carbonato sodico e si addiziona il liquido (filtrato se occorre) con una soluzione di circa 5 grammi di idroclorato di bromofenildrazina e 6 grammi di acetato sodico. Si riscalda allora a bagnomaria per circa dieci minuti il liquido stesso, coperto da una capsula di vetro, e si filtra. Col raffreddamento si nota un'abbondante formazione di cristalli; si filtra (mediante aspirazione) e i cristalli raccolti sul filtro sono lavati con acqua bollente ed alcool assoluto e ricristallizzati parecchie volte dall'alcool al 60 %. Mediante soluzione nella piridina e riprecipitazione con la ligroina si può depurare completamente la combinazione idrazinica. Questa si esamina al polarimetro: a tale scopo grammi 0.2 si sciolgono in 4 cc. di piridina e gr. 6 di alcool assoluto e si mettono in un tubo da 10 cc. Si ha una forte deviazione a sinistra ($-7^{\circ}25'$). I cristalli hanno il loro punto di fusione a 236° .

Non credo occorra dimostrare la eccezionale applicabilità in clinica di questa difficile e lunga reazione.

Prova della naftoresorcina (Tollens e Rorive):

La reazione dell'acido glicuronico mediante la naftoresorcina, scoperta da Tollens e Rorive, ha segnato un passo che può dirsi decisivo nello studio della chimica clinica di questo prodotto semplificandone finalmente la ricerca e mettendola alla portata comune. Il principio su cui la reazione di Tollens è basata è il seguente: l'acido glicuronico dà con la naftoresorcina un composto colorato il quale, a differenza di quello analogo prodotto dai pentosi, è solubile in etere. Questa solubilità servirebbe appunto a differenziare e caratterizzare la presenza dell'acido glicuronico.

Ecco come si procede per la reazione di Tollens e Rorive :

A 5-6 cc. di orina fresca si aggiungono in una provetta larga (circa 20 mm. di diametro) (1), l'egual volume di acido cloridrico puro concentrato e $\frac{1}{2}$ -1 cc. di soluzione alcoolica di naftoresorcina all'1 %. Si riscalda dolcemente, fino all'ebollizione, e si fa bollire per un minuto: poi si lascia raffreddare per 4 minuti, dopo i quali si completa il raffreddamento sotto l'acqua corrente di un rubinetto. Quindi si aggiunge etere e si agita fortemente. Lo strato di etere, se esiste acido glicuronico, si colora più o meno intensamente in bleu o rosso violetto (qualche volta anche rosso o bruno rossastro) e presenta allo spettroscopio una stria di assorbimento fra il giallo e il verde a destra della linea D.

La reazione è netta anche nelle urine che contengono gr. 0.1 % di glicurone.

A questa reazione sono state mosse notevoli obiezioni : secondo Neuberg la reazione di Tollens e Rorive può essere data anche da sostanze che contengono, o possono produrre secondariamente, acidi carbossilici, sostanze in altri termini che hanno nella loro molecola i gruppi $\text{CO} \dots \text{COOH}$ oppure $\text{COH} \dots \text{COOH}$ (amminoacidi, purine, alcoli, carboidrati e simili). Quanto poi alle urine che pur contengono composti glicuronici, Neuberg ha obiettato che se vi si trovano altri composti (levulosio, pentosi, acetone, acido diacetico) capaci di trattenere la naftoresorcina, può mancare la reazione di Tollens e Rorive nonostante la presenza di acido glicuronico.

Ma un'osservazione ancora più grave ha fatto Sittig che ha aggiunto acido glicuronico ad alcune urine, le quali poi non hanno reagito alla naftoresorcina.

Nonostante queste obiezioni la reazione colla naftoresorcina ha avuto, dopo la sua scoperta, vaste applicazioni in clinica.

Per eliminare alcuni degli inconvenienti surricordati e rendere la reazione più sicura, e soprattutto per difendersi dalle numerose cause perturbatrici, che sotto forma dei più vari corpi chimici possono trovarsi nelle diverse urine, sono state proposte alla reazione di Tollens e Rorive numerose varianti, che riassumo brevemente.

Prova della naftoresorcina (modificazione di Tollens-Neuberg e Schwket).

In un piccolo imbuto separatore si mettono 10 cc. di orina fresca con 2 cc. di acido solforico diluito. Si aggiungono subito 10 cc. di alcool ordinario e 20 cc. di etere. Dopo energica agitazione, si accelera la separazione mediante alcuni cc. di acqua o di soluzione cloruro-sodica ; si elimina lo strato di alcool e acqua e si agita l'etere con 2-3 cc. di acqua o soluzione cloruro-sodica, che si separa accuratamente : quindi l'etere si filtra (attraverso un piccolo filtro secco) dentro una capsula di porcellana. Si aggiungono 5 cc. di acqua e si evapora l'etere a bagnomaria ; si divide il liquido che rimane in due parti e si saggia l'una con l'orcina e l'altra con la naftoresorcina. Usando 10 cc. di orina normale entrambe le prove sono positive. Estraendo con l'etere, l'acido glicuronico è separato dai pentosi, che possono essere presenti e che danno identica reazione.

Prova della naftoresorcina (modificazione di Grimbert e Bernier).

A 10 cc. di orina si aggiungono 5 cc. di una soluzione acquosa di acetato di mercurio satura a freddo ; si filtra e si prendono 5 cc. del filtrato, che si pongono in un tubo di assaggio; si aggiungono $\frac{1}{2}$ cc. di una soluzione alcoolica di naftoresorcina all'1 % e

(1) Io preferisco usare dei piccoli palloncini di Kjeldhal: hanno i vantaggi di non rompersi mai sulla fiamma, di non lasciare uscire il liquido quando esso si gonfia bollendo, di lasciarsi più facilmente maneggiare e raffreddare sotto l'acqua corrente. Dal palloncino passo il liquido nella provetta solo prima di aggiungere l'etere,

5 cc. di acido cloridrico puro. Si scalda per 15 minuti a bagnomaria bollente e poi si raffredda rapidamente sotto una corrente d'acqua, quindi si agita con 10 cc. di etere. Questo strato eterico, quando l'urina contiene dell'acido glicuronico, prende una bella colorazione violetta : nei casi negativi si ha un colore giallo o rosa, infine in certi casi si ottiene una tinta rossa della quale è più difficile determinare il valore.

Quando la reazione è positiva il risultato dev'essere considerato come certo ; se è negativa o dubbia occorre fare una riserva poichè possono esservi corpi riducenti che impediscono la colorazione violetta. Un impedimento a questa colorazione viene esercitato anche se nella ricerca si adoperano acido cloridrico od alcool impuri ; il glucosio esercita un'influenza disturbatrice simile a queste sostanze.

Prova della naftoresorcina (modificazione di Roger) :

Per impedire l'influenza perturbatrice dei corpi riduttori contenuti nelle urine, il Roger ha usato il metodo seguente :

In un tubo da centrifuga si versano 5 cc. dell'urina da esaminare ; si aggiungono 0.2 cc. di ammoniacca e poi 2 cc. di soluzione commerciale di sottacetato di piombo : si forma in questo modo un abbondante precipitato che assorbe tutto l'acido glicuronico ; si completa il tubo con acqua distillata contenente l'1 % di ammoniacca : si centrifuga, si decanta e si lava, per due riprese, con l'acqua ammoniacale, centrifugando ogni volta. Il precipitato così purificato è sciolto in 5 cc. di acqua distillata, che poi si versa in un tubo da saggio ; si aggiunge $\frac{1}{2}$ cc. della soluzione alcoolica di naftoresorcina all'1 % ; per utilizzare il deposito che resta sulle pareti del tubo da centrifuga, si versano in questo 5 cc. di acido cloridrico puro, che poi si aggiunge anch'esso nel tubo da saggio, il quale viene posto a bagnomaria bollente ; trascorsi 15 minuti si raffredda vivamente il tubo sotto acqua corrente e si agita infine con 10 cc. di etere.

Se l'urina non contiene acido glicuronico la colorazione è gialla o leggermente rosa : in caso positivo invece l'etere prende una colorazione violetta più o meno intensa.

La prova della naftoresorcina secondo Roger, è stata largamente applicata dall'autore e dalla sua scuola. Essa sebbene un poco più lunga e complicata, presenterebbe i vantaggi di essere al sicuro dalle influenze dannose degli altri corpi riduttori delle urine e di essere notevolmente esatta e sensibile, avendo il Roger ottenuto colorazione violetta intensa con due milligrammi di acido glicuronico su un litro di acqua, mentre afferma di aver potuto anche apprezzare, usando soluzioni titolate, variazioni di intensità colorimetriche corrispondenti fino a 0,01 in questo senso anzi l'apprezzamento si fa agevolmente, trattandosi di valutare le modificazioni di una sola tinta (violetta).

Secondo Chiray non si avrebbero mai col metodo Roger quelle dubbie colorazioni rosse o gialle che sono frequenti col procedimento di Grimbert e Bernier. Inoltre si avrebbe la precipitazione di tutto l'acido glicuronico presente nell'urina, ciò che corrisponderebbe ai dati di Fredoux circa l'azione dell'acetato di piombo ammoniacale sui coniugati glicuronici.

Prova dell' α -naftolo (Goldschmiedt) :

Guido Goldschmiedt studiando la composizione chimica della scutellarina, scoperta da Molisch nelle *Scutellariae* e in altre *Labiatae*, trovò che questo glucoside si comportava in modo speciale di fronte alla reazione di Molisch per gli zuccheri, in quantochè invece di dare col l' α -naftolo e l'acido solforico concentrato una colorazione dal violetto scuro fino al rosso, come fanno appunto gli zuccheri (idrati di carbonio e glucosidi), dava una

colorazione verde smeraldo. Proseguendo allora i suoi studi Goldschmiedt trovò che la scutellarina si scinde mediante idrolisi in scutellarina ($C_{15}H_{10}O_6$) ed acido glicuronico. Essendo per tal guisa la scutellarina un acido glicuronico accoppiato, Goldschmiedt ritenne che il colore verde che si produce mediante l' α -naftolo e l'acido solforico, sia reazione specifica dell'acido glicuronico, e ne permetta quindi la ricerca nei suoi derivati d'accoppiamento e perciò anche nelle urine.

Ecco come Goldschmiedt descrive la sua reazione :

$\frac{1}{2}$ -1 cc. di urina viene addizionato con 2 gocce di soluzione alcoolica di α -naftolo al 15 %, e poi lasciata cadere con molta attenzione su alcuni centimetri cubi di acido solforico concentrato : nel punto di contatto dei liquidi compare un anello violetto, che successivamente si allarga nello strato di urina, mentre per il diffondersi di questa nell'acido solforico, si produce, dal limite di contatto in giù, una colorazione verde smeraldo scura ; a volte si vede addirittura uno strato verde smeraldo scendere lentamente in basso. Se si mescolano i due strati, compare una colorazione scura uniforme che, come ha dimostrato l'Udránszky si ha sempre aggiungendo acido solforico alle urine. $\frac{1}{10}$ di cc. di urina dà evidente questa reazione, ed anzi quando questa piccola quantità di urina, dopo stratificata sull'acido solforico (avendo cura di non farla mescolare), si lascia stare per circa un quarto d'ora, e poi, agitando, si mischia rapidamente, si vede che tutto il liquido si colora in verde : ciò si può osservare in maniera evidente adoperando anche una sola goccia di urina. Occorre che l'acido solforico sia puro e tanto da esso, quanto da altre vie, sia evitato qualsiasi inquinamento con acido nitrico.

Questo il metodo originale di Goldschmiedt, il quale fa notare come tale reazione non debba essere confusa con quella di Macquenne rappresentata da una colorazione verde, che mediante idrolisi danno i composti del melilfurfurolo e questo stesso prodotto insieme con acido solforico ed alcool.

Goldschmiedt afferma inoltre che la sua reazione non ha nulla a che vedere con le ricerche di Udránszky, il quale trovò che aggiungendo ad una goccia di soluzione di glucosio al 0.05 % due gocce di una soluzione alcoolica di α -naftolo al 15 % e quindi lasciando stratificare al di sopra di $\frac{1}{2}$ cc. di acido solforico concentrato compare per azione dell' α -naftolo sull'acido minerale uno strato verde, e dopo poco tempo un anello violetto scuro ; ciò che Udránszky riscontrò anche nelle urine umane ; ma Goldschmiedt, non avendo mai ottenuto simile reazione, concludeva nel suo lavoro per la specificità della reazione da esso proposta rispetto all'acido glicuronico delle urine.

Senonchè l'anno dopo Goldschmiedt stesso pubblicava una nota, dove, correggendo la sua primitiva affermazione di specificità, affermava come anche l'acido nitrico e rispettivamente i suoi sali possono dare la reazione verde smeraldo con la soluzione alcoolica di α -naftolo e l'aggiunta di acido solforico. Ora poichè le urine umane come hanno già da tempo dimostrato le ricerche di Roehmann, Weyl, Citron, ecc., contengono sempre nitrati, così la reazione non sarebbe affatto specifica e dovrebbe usarsi con limitazione. Poichè infatti, come sostiene Roehmann, i nitrati provengono esclusivamente dalla alimentazione e mancano nelle diete che ne sono esenti (latte, pane bianco, carne), così bisogna mettersi in queste condizioni di ricerca tenendo anche presente che nitrati e nitriti si possono secondariamente formare nelle urine per fermentazione batterica.

L'acido nitrico si ricerca nelle urine umane, anche nella più forte diluizione, mediante la *reazione della difenilamina* : si può in tale ricerca seguire la pratica dettata da

Lunge (usando una soluzione di 0.5 di difenilamina in 100 cc. di acido solforico concentrato con aggiunta di 20 cc. di acqua), oppure si può aggiungere direttamente, come abbiamo noi fatto, poche gocce di soluzione alcoolica di difenilamina alla orina da esaminare e quindi stratificarla sull'acido solforico.

Colla difenilamina Goldschmiedt afferma di non aver mai trovato acido nitrico nell'orina di uomini, gatti, cani e cavie.

Questa conclusione risulta chiaramente dimostrata erronea dalle ricerche da me eseguite nelle orine umane, nelle quali, come si vedrà dai protocolli, la reazione della difenilamina si è trovata indiscutibilmente ogni qualvolta nelle orine esisteva la reazione di Goldschmiedt. E non solo questo: ma la reazione della difenilamina e la reazione dell' α -naftolo hanno proceduto parallelamente nella loro intensità con una costanza che non ha mai registrato eccezioni.

Prima di passare oltre, credo che meriti di esser ricordato che il Mayerhofer ha cercato di applicare la reazione di Goldschmiedt alla clinica infantile. Egli si appoggia alle sopraccennate idee di Roehmann della derivazione dei nitrati esclusivamente dall'alimentazione. Orbene una dieta priva di nitrati si ottiene appunto nei lattanti, tanto nella nutrizione naturale quanto nell'artificiale. Il latte di donna, il latte di vacca e tutti i preparati lattei rispondono a questa condizione e non danno la reazione dei nitrati o dell'acido glicuronico; fa eccezione la farina di avena che dà una reazione di Goldschmiedt positiva. Il risultato clinico, cui giunge nel suo lavoro il Mayerhofer, è che la reazione di Goldschmiedt servirebbe assai bene a svelare putrefazioni intestinali in un periodo precocissimo, quando nessun'altra reazione ne darebbe sentore (1); peggiorando i disturbi nutritizi si intensifica la reazione. Degne di rilievo sono però, più che il resto, nel caso nostro le osservazioni chimiche di questo autore. Egli si è direttamente occupato (e nel suo lavoro trovasi anche una nota originale di Goldschmiedt) della obiezione che la reazione di Goldschmiedt possa essere data anche dai nitrati e ha fatto delle esperienze con soluzioni titolate di acido nitrico, saggiandole poi coll' α -naftolo e colla difenilamina ed è giunto alla conclusione che la reazione dell' α -naftolo sull'acido nitrico è *dieci volte* meno sensibile di quella della difenilamina: e che quando un'orina non reagisce con la difenilamina, la reazione positiva con l' α -naftolo può ritenersi specifica dell'acido glicuronico. Le nostre ricerche contraddicono anche tale asserzione del Mayerhofer, dimostrando come questa condizione della positività di una sola di queste due reazioni non si avveri mai *almeno* nelle orine degli adulti.

Prova dell' α -naftolo (metodo proprio della diffusione):

Eseguendo la prova di Goldschmiedt si possono fare delle osservazioni costanti:

1° Perchè compaia il tipico anello verde-smeraldo al limite di contatto tra il miscuglio di orina e α -naftolo e l'acido solforico, occorre a volte attendere 8-10 minuti: solo dopo trascorso questo periodo di tempo, avendo avuto cura di non agitare per non fare mischiare i due strati, si può dire se esiste o no questo anello verde, che tende a dif-

(1) Il Mayerhofer per spiegare ciò ha studiato il comportamento degli eteri solforici e dell'indacano ed ha potuto vedere come ad una debole reazione dell'indacano possa corrispondere un forte tasso di eteri solforici e viceversa. Ciò si comprende ricordando che la reazione dell'indacano dipende da due elementi: l'indossilsolfato potassico e l'acido indossilglicuronico. Or bene nel primissimo stadio della fermentazione intestinale non vengono emessi nè indossilsolfati potassici nè acido indossilglicuronico, ma acido fenilglicuronico e scatossile, per cui si avrebbe precocemente la reazione di Goldschmiedt.

fondersi dallo strato di orina in quello dell'acido solforico, costituendo appunto la positività della reazione ;

2° Quando l'anello verde è comparso, se si agita la provetta, i due strati parzialmente si mischiano e la superficie di contatto si sposta, abbassandosi verso il fondo della provetta : allora l'anello verde scompare come se fosse assorbito dal colore bruno viola che tutte le urine assumono, quando sono messe, in queste condizioni, a contatto con l'acido solforico : ma, se l'agitazione non è stata troppo forte, l'anello verde poco dopo ricompare al limite inferiore della nuova superficie di contatto. Accade anche spesso che se, dopo comparso il primo anello verde, si lascia ancora stare la provetta, questo colore verde mano a mano scompare nello strato bruno soprastante dell'orina, ed allora, se si agita leggermente cambiando la superficie di contatto si può veder ricomparire ;

3° In queste manovre sembra che la reazione verde sia ottenuta solo quando l'acido solforico agisca su piccola quantità di orina e su un'ampia superficie di contatto ;

4° Spesso l'anello verde è così piccolo che non si riesce che con somma difficoltà ad apprezzarlo rimanendo, a volte, anche in dubbio ; in questo caso con nessuna risorsa di tecnica si riesce a farlo crescere poichè agitando anche leggermente, compare subito il colore bruno che maschera quello verde.

Io allora ho così modificato la tecnica della reazione di Goldschmiedt :

Preparata in una provetta la miscela di orina e soluzione alcoolica di α -naftolo, questa non si fa stratificare con acido solforico ma con una pipetta ad estremità sottile ed affilata si aspira ; si chiude la pipetta col dito, e s'immerge nell'acido solforico raggiungendo rapidamente il fondo della provetta, nella quale esso è contenuto ; fino a questo punto, se la manovra è fatta bene, nessun contatto avviene tra acido solforico e urine naftoliche. Allora si apre leggermente l'estremità della pipetta chiusa col dito, e si lasciano uscire 2-3 gocce (non più) di orina che spesso assumono l'aspetto di un sottile filo nella massa pesante e oleosa dell'acido ; si ritira poi rapidamente la pipetta, di nuovo chiusa in alto col dito. La piccola quantità di orina depositata al fondo, attraversando rapidamente lo strato di acido solforico (alto 4-5 centimetri) risale verso la superficie come una goccia di aria che gorgoglia in un liquido; attraverso la massa dell'acido avviene evidentemente un larghissimo e rapido contatto tra questo e l'orina : ed allora, prima che le due o tre gocce siano andate alla superficie esse si sono intensamente colorate in verde : e nella massa dell'acido si formano tante venature verde-smeraldo, mentre la superficie assume un colore verde il quale, quando l'orina è adoperata in quantità maggiore, può unirsi col solito straterello bruno-violaceo. Allora agitando energicamente spesso tutta la massa assume un bellissimo colore verde smeraldo.

Bisogna tener presente che, affinchè dalla pipetta fuoriesca l'orina quando s'immerge nella pesante massa dell'acido solforico, la colonna di orina contenuta nella pipetta deve essere notevolmente più alta di quella dell'acido solforico, dove s'immerge : altrimenti bisogna soffiare con estrema cautela nella pipetta per costringere l'orina ad uscire a gocce dalla punta.

La modificazione da me proposta, dando istantaneamente la reazione in maniera evidente, oltre che ad abbreviare il tempo, perchè non bisogna attendere 8-10 minuti per poter dire se vi è o no anello verde (che per di più, se non si sorveglia costantemente la provetta, può a volte scomparire, prima che sia stato apprezzato) offre il vantaggio di dare un'ampia colorazione verde, in confronto del difficilmente apprezzabile anellino della reazione di Goldschmiedt ; sicchè mette fuori di discussione i risultati dubbi,

quando cioè non si saprebbe dire se questo straterello verde, che è quello che permette di giudicare della positività o meno della reazione, esiste o no.

Vedremo dalle esperienze come questa mia modificazione sia preferibile.

Applicazioni cliniche delle reazioni dell'acido glicuronico.

Dopo quanto sono venuto esponendo è facile rendersi conto dell'importanza clinica che assume il sapere quale valore abbiano le varie reazioni proposte come proprie dell'acido glicuronico.

Qualunque studio futuro sulla glicuronuria normale e patologica, non meno di ogni significato da attribuire alle ricerche cliniche già eseguite su questo argomento, dipendono da questi preliminari dati di chimica. È ovvio che se le reazioni che si eseguono non sono rigorosamente specifiche dell'acido glicuronico, ed esenti dalle cause di errore provocate dagli innumerevoli composti che possono trovarsi nelle urine di individui sani e malati, le conclusioni, cui si arriva, non possono avere valore probativo: ed è del pari evidente che se le varie reazioni hanno sensibilità e sicurezza differenti, non si possono più paragonare i dati dei differenti ricercatori.

Descrivendo le reazioni usate ho già messo in evidenza per ognuna le cause di errore, le critiche mosse e il valore complessivo che le si può attribuire. Tutti questi dati ho naturalmente tenuti presenti nelle mie ricerche.

Io ho studiato il comportamento nelle urine delle due reazioni fondamentali proposte per la ricerca dell'acido glicuronico: la reazione della naftoresorcina e la reazione dell' α -naftolo, secondo il piano seguente:

Per la reazione della naftoresorcina ho adottato la tecnica di Roger essendo quella che dà maggiore sicurezza di risultati.

Per la reazione dell' α -naftolo ho eseguito sempre due prove: una con la tecnica di Goldschmiedt, l'altra con la modificazione della diffusione da me proposta. Tenuto conto di quanto è stato dal Goldschmiedt e da altri osservato, ho sempre fatto seguire la prova con la difenilammina.

Queste quattro reazioni sono state sempre eseguite sul medesimo campione di urina contemporaneamente: le urine esaminate erano freschissime e di recente emesse; in alcuni casi la ricerca è stata ripetuta per più giorni, di seguito o a distanza fra loro, prima e dopo l'eventuale somministrazione di canfora o di nitrati.

Al principio ed a volte nel corso delle esperienze ho fatto prove in bianco, per assicurarmi o controllare i risultati. Una particolare cura è stata rivolta alla pulizia degli oggetti di vetro, sempre attentamente risciacquati in H^2O distillata, per evitare eventuali tracce di nitriti o nitrati che potessero dare per loro conto la sensibilissima reazione della difenilammina. Sono state a questo scopo eseguite anche prove sull'acqua delle bocchette del laboratorio, con le quali si lavavano lungamente le provette e le pipette, allo scopo di assicurarsi del suo comportamento: essa ha dato sempre risultati negativi, togliendo il dubbio che, nei lavaggi, potessero aversi inquinamenti nitrici.

I reattivi sono stati scelti chimicamente puri, e saggiati per loro conto. La naftoresorcina adoperata era di provenienza tedesca: si sono fatti controlli anche con naftoresorcina proveniente dalla Francia, che ha dati risultati concordanti.

Le esperienze, quali risultano dai miei protocolli, e con tutte le indicazioni necessarie si trovano riassunte nelle seguenti tabelle:

TABELLA 1.

Numero progressivo		Data	Infermi		
delle ricerche	degli infermi		Nome	Malattia	Dieta
1	1	23-3-19	Aless. Francesca.....	paratifo	latte - uova
2	2	24-5-19	Lel. Pasquale.....	malaria (terz. prim.)	dieta mista
3	3	24-5-10	Sar. Pia.....	cirrosi bronzina	latte - uova
4	4	25-5-19	Roch. Francesco.....	ascite cirrotica	latte - uova
5	5	Id.	Cav. Pasquale.....	ascite cirrotica	latte - uova
6	6	Id.	Coll. Bernardo.....	nefrite cronica	latte - uova
7	7	Id.	Giann. Pietro.....	insufficienza aortica	dieta mista
8	8	27-5-19	Spall. Giovanna.....	tbc. polmonare.	dieta mista
9	9	Id.	Ros. Marsilia.....	calcolosi renale sin.	latte - uova
10	10	Id.	Pedr. Ada.....	encefalite letargica	dieta mista
11	11	28-5-19	Manc. Annunziata....	esofagospasmo	latte - uova
12	12	Id.	Art. Grazia.....	malaria (terz. prim.)	dieta mista
13	13	Id.	Cor. Pellicciari.....	artrite cron. deform.	id.
14	14	Id.	Coll. Emilia.....	infez. malarica	id.
15	15	30-5-19	Di Bart. Gaetana....	tifo petecchiale	latte
16	16	Id.	Camb Antonio.....	ulcera gastrica penetrante	latte - uova
17	17	31-5-19	Mod. Elvira.....	congiuntivite catarrale	dieta mista
18	18	Id.	Past. Emilia.....	reumatismo blenorragico	id.
19	19	1-6-19	Ronch. Serafina.....	stenosi aortica	id.
20	20	5-6-19	De Sant. Zelinda.....	cardiosclerosi	dieta latte
21	21	5-6-19	Pang. Clorinda.....	pleur. ess. sin.	dieta mista
22	22	9-6-19	Alb. Umberto.....	ittero da (?)	id.
23	23	Id.	Pant. Sante.....	meningite tbc.	latte
24	24	Id.	Scors. Alfredo.....	tifo	latte
25	25	Id.	Ferr. Egisto.....	tifo	latte
26	26	12-6-19	Mantr. Clemente.....	ittero da (?)	dieta mista
27	27	13-6-19	Giard. Gaetana.....	malaria (terz. prim.)	id.
28	28	24-6-19	Nic. Giuseppina.....	pleurite ess. destra	id.
29	29	27-6-19	Sant. Maria.....	nefrite	latte, riso, verdur
30	30	28-6-19	Ram. Raffaele.....	lues, nefrite	id.
31	31	Id.	Cicom. Angela.....	malaria (terz. prim.)	dieta mista

Reazione dell' α -naftolo di Glodschmiedt		Reazione della difenilammina	Reazione della naftoresorcina di Roger	Osservazioni
metodo originale	metodo della diffusione			
+	+	+	++ (violetto)	
+	++	++	++ (violetto)	
—	+	+	+(viola pallido)	
+	++	++	+(viola pallido)	
—	—	—	— (giallo)	
+	+	+	++ (violetto)	
+	+	+	++ (violetto)	
+	++	++	++ (violetto)	
dubbia	dubbia	dubbia	++ (violetto)	
—	—	—	— (giallo)	
+	++	++	++ (violetto)	
+	+++	+++	++ (violetto)	
+	+	+	+(viola pallido)	
++	++	++	+(viola rosato)	
+	++	++	+(viola pallido)	
++	++	++	++ (violetto)	
+	+	+	++ (violetto)	
+	+	+	+(viola pallido)	
+	+	+	+(viola pallido)	
+	++	++	+(viola pallido)	
+	++	++	++ (violetto)	
dubbia	+	+	+(viola pallido)	
+	++	++	+(viola pallido)	
+	+	+	+(viola pallido)	
+	+	+	+(viola pallido)	
—	+	+	+(viola pallido)	
+	+	+	+(viola pallido)	
+	++	++	++ (violetto)	
++	++	++	++ (violetto)	
+	++	++	++ (violetto)	
+	+	+	+(viola pallido)	

segue TABELLA 1.

Numero progressivo		Data	Infermi		
delle ricerche	degli infermi		Nome	Malattia	Dieta
32	32	28-6-19	Bianc. Giulia.....	tifo	latte
33	33	Id.	Temp. Elena.....	tubercolosi polmonare	latte, uova
34	34	Id.	Perug. Maddalena....	epil. pilorico	latte, uova
35	35	29-6-19	Piccin. Angela.....	inf. intestinale	latte, uova
36	36	Id.	Cef. Egidia.....	bronco-alveolite	dieta mista
37	37	Id.	Chin. Maddalena....	epit. gastrico?	latte, uova
38	38	Id.	Ponz. Francesca.....	insuff. aortica	latte, uova
39	39	Id.	Angel. Eleonora.....	malaria	dieta mista
40	40	30-6-19	Scott. Rosa.....	nefrite emorragica	latte
41	41	24-5-19	Cecch. Maria.....	astasia, abasia	dieta mista
42	»	25-5-19	Id.	id.	id.
43	42	24-5-19	Paris. Annita.....	reumat. luetico	latte, uova
44	»	27-5-19	Id.	id.	id.
45	43	27-5-19	Corrad. Berta.....	tubercolosi polmonare	dieta mista
46	»	28-5-19	Id.	id.	id.
47	44	27-5-19	Lor. Pasqua.....	tubercolosi polmonare	latte e uova
48	»	30-5-19	Id.	id.	id.
49	45	28-5-19	Font. Lorenzina.....	piopneumotosace sin.	dieta mista
50	»	1-6-19	Id.	id.	id.
51	46	28-5-19	Degli Eff. Ginevra...	sindr. di insuff. plurigland.	dieta mista
52	»	31-5-19	Id.	id.	id.
53	47	28-5-19	Passac. Maria.....	artrite luetica	dieta mista
54	»	31-5-19	Id.	id.	id.
55	48	28-5-19	Panatt. Rosa.....	stenosi e insuff. aortica	latte, uova
56	»	1-6-19	Id.	id.	id.
57	49	30-5-19	Simone. Loreto.....	diabete	latte, verdura
58	»	1-6-19	Id.	id.	id.
59	50	1-6-19	Giul. Annunziata....	emicrania	dieta mista
60	»	5-6-19	Id.	id.	id.
61	51	5-6-19	Di Dom. Annunziata..	arterite luetica centrale	latte, uova
52	»	12-6-19	Id.	id.	id.

Reazione dell' α -naftolo di Goldschmiedt		Reazione della difenilammina	Reazione della naftoresorcina di Roger	Osservazioni
metodo originale	metodo della diffusione			
+	+	+	++ (violetto)	
++	++	++	++ (violetto)	
++	+++	+++	++ (violetto)	
++	++	++	++ (viola chiaro)	
+	+++	+++	++ (violetto)	
—	—	—	++ (viola pallido)	
+	+	+	++ (violetto)	
++	+++	+++	++ (viola pallido)	
++	++	++	++ (violetto)	
+	+	+	++ (viola pallido)	
+	++	++	++ (violetto)	
+++	+++	+++	+++ (viola intenso)	
++	+++	++	++ (violetto)	
++	++	++	++ (viola pallido)	
+	++	+	++ (violetto)	
+	+	+	++ (viola pallido)	
++	+++	++	++ (violetto)	
+	++	+++	++ (violetto)	
+	++	++	++ (violetto)	
+	+	+	++ (viola pallido)	
+	++	++	++ (violetto)	
+	+	+	++ (violetto)	
++	++	++	++ (violetto)	
+	+	+	++ (viola pallido)	
+	+	+	++ (viola pallido)	
—	—	—	— (giallo)	
—	+	+	— (giallo)	
+	+	+	++ (viola pallido)	
—	—	—	++ (violetto)	
dubbia	+	+	++ (violetto)	
+	++	++	++ (viola pallido)	

segue TABELLA 1.

Numero progressivo		Data	Infermi		
delle ricerche	degli infermi		Nome	Malattia	Dietā
63	52	28-6-19	Sumb. Maria	paratifo	latte
64	»	29-6-19	Id.	id.	id.
65	53	28-6-19	Sebast. Amalia	tifo	latte
66	»	29-6-19	Id.	id.	id.
67	54	28-6-19	Bianch Giulia	tifo	latte
68	»	29-6-19	Id.	id.	id.
69	55	29-6-19	Bov. Rosmunda	infezione intestinale	latte
70	»	29-6-19	Id.	id.	id.
71	56	23-5-19	Gard. Caterina	insufficienza endocrina	dieta mista
72	»	24-5-19	Id.	id.	id.
73	»	31-5-19	Id.	id.	id.
74	57	24-5-19	Cipp. Maria	epitel. gastrico	latte, uova
75	»	25-5-19	Id.	id.	id.
76	»	30-5-19	Id.	id.	id.
77	58	27-5-19	Mass. Luigi	diabete	latte, verdura
78	»	28-5-19	Id.	id.	id.
79	»	29-5-19	Id.	id.	id.
80	59	24-6-19	Schiav. Assunta	bronchite asmatica	dieta mista
81	»	28-6-19	Id.	id.	id.
82	»	29-6-19	Id.	id.	id.
83	60	27-5-19	Petr. Ines.	nefrite cronica	latte, riso, verdura
84	»	28-5-19	Id.	id.	id.
85	»	30-5-19	Id.	id.	id.
86	»	31-5-19	Id.	id.	id.
87	»	1 6-19	Id.	id.	id.
88	»	9-6-19	Id.	id.	id.
89	»	12-6-19	Id.	id.	id.
90	»	27-6-19	Id.	id.	id.
91	61	30-5-19	Colar. Giuseppina	calcolosi epatica	dieta mista
92	»	5-6-19	Id.	id.	id.
93	»	24-6-19	Id.	id.	id.

Reazione dell' α -nàftolo di Glodschmiedt		Reazione della difenilammina	Reazione della naftoresorcina di Roger	Osservazioni
metodo originale	metodo della diffusione			
+	+	+	+	(viola pallido)
+	+	+	—	(giallo)
++	+++	+++	+	(viola pallido)
++	++	++	+	(viola pallido)
+	+	+	++	(violetto)
+	+	+	++	(violetto)
—	—	—	+	(viola pallido)
+	++	++	+	(viola pallido)
dubbia	+	+	+	(viola chiaro)
+	+++	+++	++	(violetto)
+	++	++	++	(violetto)
+	+++	+++	+	(viola pallido)
+	++	++	+	(viola pallido)
+	+	+	+	(viola pallido)
—	+	+	+	(viola pallido)
—	+	+	+	(viola pallido)
—	+	+	+	(viola pallido)
+	+	+	+	(viola pallido)
—	+	+	+	(viola pallido)
—	—	—	—	(giallo)
—	—	—	—	(giallo)
—	+	+	+	(viola pallido)
+	+	+	+	(viola pallido)
+	++	++	+	(viola pallido)
+	++	+	+	(viola pallido)
—	—	—	dubbia	(giallo viola)
—	—	—	—	(giallo)
—	—	—	dubbia	(giallo viola)
+	++	++	++	(violetto)
+	++	++	+	viola pallido)
+	++	++	+	(viola pallido)

iniezione, olio canf. 20%

id.

id.

id.

id.

id.

id.

id.

segue TABELLA 1.

Numero progressivo		Data	Infermi		
delle ricerche	degli infermi		Nome	Malattia	Dieta
94	61	25-6-19	Col. Giuseppina	calcolosi epatica	dieta mista
95	62	24-5-19	Matt. Armanda	malaria (terz. prim.)	dieta mista
96	»	31-5-19	Id.	id.	id.
97	»	1-6-19	Id.	id.	id.
98	»	5-6-19	Id.	id.	id.
99	63	27-5-19	Marcot. Celeste	lues, nefrite cronica	latte, uova
100	»	28-5-19	Id.	id.	id.
101	»	30-5-19	Id.	id.	id.
102	»	31-5-19	Id.	id.	id.
103	64	24-5-19	Cont. Rosa	nefrite cronica	latte, verdure, ri
104	»	30-5-19	Id.	id.	id.
105	»	31-5-19	Id.	id.	id.
106	»	1-6-19	Id.	id.	id.
107	»	5-6-19	Id.	id.	id.
108	»	9-6-19	Id.	id.	id.
109	65	27-5-19	Garof. Elisa	sclerosi a placche	dieta mista
110	»	9-6-19	Id.	id.	id.
111	»	12-6-19	Id.	id.	id.
112	»	24-6-19	Id.	id.	id.
113	»	25-6-19	Id.	id.	id.
114	»	28-6-19	Id.	id.	id.
115	66	23-5-19	Caded. Luisa	meningite, tuberc. polmonare	latte
116	»	24-5-19	Id.	id.	id.
117	»	25-5-19	Id.	id.	id.
118	»	26-5-19	Id.	id.	id.
119	»	27-5-19	Id.	id.	latte, uova
120	»	12-6-19	Id.	id.	dieta mista
121	»	24-6-19	Id.	id.	id.
122	»	25-6-19	Id.	id.	id.
124	»	29-6-19	Id.	id.	id.
124	67	5-6-19	Di Pal. Pasqua Rosa ..	polisierosite	dieta mista

Reazione dell' C-naftolo di Glodschmidt			Reazione della naftoresorcina di Roger	Osservazioni
metodo originale	metodo della diffusione	Reazione della difenilammina		
+	+	+	+ (viola pallido)	
++	+++	+++	++ (violetto)	
+	++	++	+ (viola pallido)	
+	++	++	++ (violetto)	
+	++	++	+ (viola pallido)	
++	++	++	+ (viola pallido)	
+	+	+	+ (viola pallido)	
+	+	+	+ (viola pallido)	
+	+	+	+ (viola pallido)	
+	++	++	++ (violetto)	
-	+	+	+ (viola pallido)	
+	++	+++	++ (violetto)	
+	++	++	++ (violetto)	
+	++	+	++ (violetto)	
+	+	+	+ (viola pallido)	
+++	+++	+++	+ (viola pallido)	
dubbia	dubbia	+	+ (viola pallido)	
+	+	+	+ (viola pallido)	
dubbia	+	+	- (giallo)	
dubbia	dubbia	dubbia	- (giallo)	
+	+	+	+ (viola pallido)	
-	+	+	+ (viola patlido)	
+	+	+	++ (violetto)	
+	++	++	++ (violetto)	
+	++	++	++ (violetto)	
+	++	++	++ (violetto)	
+	++	++	++ (violetto)	
++	++	++	++ (violetto)	
++	+++	+++	+ (viola pallido)	
+	+	+	+ (viola pallido)	
+	++	++	++ (violetto)	

segue TABELLA 1.

Numero progressivo		Data	Infermi		
delle ricerche	degli infermi		Nome	Malattia	Dieta
125	67	13-6-19	Di Pal. Pasqua Rosa...	polisierosite	dieta mista
126	»	24-6-19	Id. id.	id.	id.
127	»	25-6-19	Id. id.	id.	id.
128	»	27-6-19	Id. id.	id.	id.
129	»	28-6-19	Id. id.	id.	id.
130	»	29-6-19	Id. id.	id.	id.
131	68	23-5-19	Menue. Annunziata...	anemia perniciosa	dieta mista
132	»	24-5-19	Id. ...	id.	id.
133	»	25-5-19	Id. ...	id.	id.
134	»	26-5-19	Id. ...	id.	id.
135	»	27-5-19	Id. ...	id.	id.
136	»	9-6-19	Id. ...	id.	id.
137	»	12-6-19	Id. ...	id.	id.
138	»	24-6-19	Id. ...	id.	id.
139	»	25-6-19	Id. ...	id.	id.
140	»	27-6-19	Id. ...	id.	id.
141	»	28-6-19	Id. ...	id.	id.

TABELLA 2.

Num. progres.	Nome	Malattia	Dieta	Esperimento
1	Cefal. Egidia	bronco-alveolite	dieta mista	alle ore 7,5' l'inferma prende nitrato di sodio nitr. di potassio ana gr. 0,5
2	Schiav. Assunta ...	bronchite asmatica	dieta mista	alle ore 7,5' l'inferma prende canfora gr. 1

Reazione dell' α -naftolo di Goldschmiedt		Reazione della difenilammina	Reazione della naftoresoscina di Roger	Osservazioni
metodo originale	metodo della diffusione			
+	+	+	+	+
+	+	+	+	+
+	+	+	+	+
+	+	+	+	+
+	+	+	+	+
—	+	+	+	+
—	—	—	+	+
—	—	—	+	+
—	dubbia	—	—	—
—	—	—	—	—
—	dubbia	—	—	—
—	dubbia	+	+	+
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	+	+
—	—	—	+	+

Iniez. 0.15 novarseno-
benzolo

id.

morta 8-7-19

Orina alle ore	Reazione dell' α -naftolo di Goldschmiedt		Reazione della difenilammina	Reazione della naftoresoscina (metodo di Roger)
	metodo originale	metodo della diffusione		
7	+	+	+	+
8	+	+	+	+
9	+	+	+	+
10	+	+	+	+
7	—	—	—	+
8	+	+	+	+
9	+	+	+	+
10	+	+	+	+

La lettura di queste tavole riassuntive delle esperienze eseguite, mi sembra di per sè stessa sufficientemente dimostrativa.

Come risulta dalla Tabella 1^a, io ho esaminato 141 orine, appartenenti a 68 individui. In 29 casi le reazioni sono state ripetute per più giorni (da due a undici volte). Oltre che in individui sani, ho tenuto a studiare soprattutto il comportamento delle reazioni in individui affetti dalle più svariate malattie. In genere ho scelto infermi in condizioni gravi. Ho voluto sperimentare indifferentemente su individui febbricitanti o no: non ho riportato la colonna delle temperature, perchè ho vista la nessuna influenza della piressia sull'esito delle reazioni. Ho riportato invece le singole diete, per l'importanza che potrebbero avere i cibi più o meno ricchi di nitrati, per le questioni riguardanti il comportamento dell' α -naftolo e della difenilammina.

Avrei voluto riportare le tabelle dei medicamenti: ma i miei protocolli erano a questo riguardo incompleti, sicchè ho preferito tralasciare addirittura questo dato. D'altronde essendo il presente studio diretto a stabilire i valori relativi delle varie prove chimiche, tale omissione non costituisce difetto.

Particolarmente dimostrativi sono gli esperimenti riferiti dalla Tabella 2^a: trattasi di due casi tipici, scelti tra i vari da me studiati i quali del resto dimostravano tutti un identico comportamento. Per il primo esperimento riferito, io ho raccolto le orine di un'inferma facendogliela emettere alle 7 del mattino: quindi ho somministrato un *cachet* con gr. 0,5 di nitrato di sodio e gr. 0,5 di nitrato di potassio: poscia ho raccolto separatamente le orine di ora in ora durante le tre ore successive. Esaminate le orine prima della somministrazione dei nitrati, le tre reazioni (α -naftolo, difenilammina e naftoresorcina) erano tutte presenti debolmente: nelle orine successive all'ingestione dei nitrati, mentre la reazione della naftoresorcina non subiva modificazione quelle dell' α -naftolo e della difenilammina divenivano senza paragone più intense, dimostrando il loro rapporto colla presenza dei nitrati.

Nel secondo esperimento ho seguito lo stesso criterio e la stessa tecnica del primo, salvo usare un grammo di canfora invece di un grammo di nitrati. In questo caso è stata la reazione della naftoresorcina, che è divenuta più intensa, in maniera assolutamente evidente; le reazioni dell' α -naftolo e della difenilammina si sono solo di poco accentuate passando, nel caso in specie, da negative a debolmente positive. (Ho riportato questo caso, nel quale le reazioni dell' α -naftolo e della difenilammina da negative sono divenute debolmente positive, perchè più chiaro: in altri casi sarebbe potuto essere meno evidente il dimostrare se la reazione dell' α -naftolo e della difenilammina si intensificassero, pur subendo quella con la naftoresorcina sempre un'intensificazione massima).

Così è dimostrato che dopo somministrazione di canfora si può avere la reazione dell' α -naftolo e della difenilammina.

Prima di aggiungere alle conclusioni, voglio far notare ancora alcuni dati desumibili dalle mie ricerche e che mi sembrano anch'essi degni di attenzione.

a) Esistono delle orine, le quali non danno reazioni colorate — coll' α -naftolo, con la difenilammina, colla naftoresorcina — capaci di apprezzamento. Anche ripetendo i saggi come ho sempre fatto e spesso per più volte di seguito, non si riesce a restar convinti se la reazione ricercata si produce o no. Sono questi casi di apprezzamento impreciso e difficile che ho riportato con la parola « dubbio ».

b) Ripetendo più volte, in giorni successivi o distanziati fra loro, la prove sulle orine di uno stesso individuo, si possono avere risultati differenti a seconda dei vari giorni, pur non modificando le condizioni alimentari o le somministrazioni terapeutiche.

c) Un comportamento speciale presentano i nefritici: in essi sono negative o dubbie le prove dell' α -naftolo e della difenilammina (solo nel caso n. 64 tutte le reazioni sono sempre riuscite positive). Per ora segnalo il dato di fatto, che merita ulteriori ricerche ed interpretazioni, le quali potrebbero anche utilizzarsi nello studio della funzionalità renale.

Riassumendo ora quanto sono venuto fin qui esponendo, emergono le seguenti

CONCLUSIONI.

1° Lo studio della glicuronuria normale e patologica, ancora incompleto e contraddittorio, potrà forse assurgere ad una notevole importanza clinica; ma per raggiungere ciò occorre perfezionare non solo le nostre conoscenze sulla fisiopatologia dell'acido glicuronico, ma anche i metodi chimici di ricerca e ciò principalmente sotto due punti di vista:

a) adottando reazioni che si ottengano con una tecnica relativamente facile e rapida per i correnti bisogni della clinica, e non richiedano forti quantità di orine (come per es.: la ricerca dell'osazone, che è l'unica prova veramente certa);

b) assicurandosi che le reazioni seguite siano rigorosamente specifiche dell'acido glicuronico — nella forma accoppiata con cui si rinviene nell'organismo umano — e non siano mai simulate o impedita dai numerosissimi composti, specie i corpi riduttori, che nelle orine si possono trovare nelle più svariate condizioni normali e patologiche, per effetto dell'alimentazione o della terapia.

2° Le reazioni che possediamo finora per la ricerca a scopo clinico dell'acido glicuronico sono quelle della naftoresorcina (Tollens e Rorive) e dell' α -naftolo (Goldschmiedt), con le modificazioni proposte dai vari autori. Esse, pur rispondendo in parte ai requisiti di cui nel precedente paragrafo *a*, non rispondono che assai poco o nulla a quelli del paragrafo *b*. La reazione della naftoresorcina, descritta da Tollens e Rorive come specifica dell'acido glicuronico, rimane la preferibile, specie nella tecnica consigliata da Roger.

3° Nella reazione dell' α -naftolo è preferibile seguire il metodo della diffusione da me descritto. I vantaggi della tecnica da me proposta sono: maggiore sensibilità, maggiore evidenza e nettezza dei risultati, maggiore rapidità per l'apparizione istantanea della colorazione verde-smeraldo.

4° La reazione dell' α -naftolo e della naftoresorcina non danno risultati concordanti tra loro, e quindi non hanno lo stesso significato o valore. Ciò è dimostrato dalle mie esperienze ed ha grande importanza sia per l'interpretazione dei lavori passati, sia per l'esecuzione degli studi futuri.

Prescindendo dai casi dubbi, nelle mie ricerche 13 volte (10 %) si è avuta discordanza fra le reazioni dell' α -naftolo e difenilammina da una parte e naftoresorcina dall'altra, sperimentando sulla medesima massa di orina.

5° La reazione dell' α -naftolo di Goldschmiedt e quella della difenilammina sono *sempre* concordanti: esse debbono quindi secondo le mie ricerche considerarsi come equivalenti l'una dell'altra, ed aventi assolutamente lo stesso significato e valore. E ciò in contrasto con le idee fino ad oggi ammesse.

6° È assodato che la reazione dell' α -naftolo è data tanto dai nitrati quanto dall'acido glicuronico; per quella della difenilammina, che si ritiene propria dei nitrati e nitriti, ulteriori esperienze preciseranno se non possa prodursi anche per effetto dell'acido glicuronico e forse dei corpi riduttori in genere.

7° Dalle mie esperienze risulta che l'ingestione dei nitrati non influenza la reazione della naftoresorcina mentre modifica profondamente in senso positivo quella dell' α -naftolo e della difenilammina. Invece la somministrazione di canfora non influisce sulla reazione dell' α -naftolo e della difenilammina, mentre è capace di determinare o di intensificare quella della naftoresorcina. Quest'ultimo dato è interessante anche perchè viene indirettamente a dimostrare che, se la somministrazione di canfora fa comparire acido glicuronico nelle urine, questo può dare le reazioni della naftoresorcina e non quelle dell' α -naftolo; ciò che viene ancora un'altra volta a ribadire il mio concetto del *diverso* valore e significato di queste due reazioni.

Roma, ottobre 1919.

BIBLIOGRAFIA.

- AUSTIN A. E. « Folia Chimica, ecc. », 1909-10.
 BARBIER. « Soc. méd. des Hôp. », 17 déc. 1915.
 BAUMANN. « Zeit. f. phys. Chem. », 1, 60.
 BAUMANN UND HERTER. « Zeit. f. phys. Chem. », 1, 224.
 BAUMGARTEN O. « Zeit. f. exp. Path. u. Ther. », 2, 53.
 BERNIER. « Thèse de Paris », 1910.
 BIAL M. « Beitr. z. Chem. phys. u. Path. », XXI, 532.
 CAPEZZUOLI E PADOA. « Rivista critica di clinica Medica », 1916.
 CHIRAY. « Paris médical », 3 mai 1919.
 CHIRAY ET TEXIER. « Soc. méd. des Hôp. », 18 juin, 1915.
 CITRON ET NEYL. « Virchow's Arch. », 1885.
 CLOGNE ET FIESSINGER. « C. R. de la Soc. de Biol. », 16 déc. 1916.
 FALK. « Muench. med. Woch. », 1902.
 FENYVESSY. « Arch. intern. de Pharm. », XII, 1904.
 FISCHER UND PILOTY. « Ber. d. D. Chem. Ges. », 1891.
 FREDOUX. « Thèse de doct. en Pharm. », Paris, 1914.
 GAUTIER. « Revue médic. de la Suisse Romande », 20 mars 1916. — « Presse médic. »
 3 août 1918.
 GOLDSCHMIEDT. « Zeit. f. phys. Chem. », LXV e LXVII, 1910.
 GRIMBERT ET BERNIER. « Journal de pharm. et de chem. », 1910.
 HANRIOT. « C. R. Soc. de Biol. », L, 1898.
 HEDON. « C. R. Soc. Biol. », L, 1898.

- HERVIEUX. « C. R. Soc. Biol. », LXIII, 1907. — « Thèse de Paris (Sciences) », 1908.
- HILDEBRANDT. « Arch. f. exper. Path. », XLIV, 278.
- HOPPE-SEYLER. « Zeit. f. phys. Chem. », VII, 404.
- JEAN. « Thèse de Paris », 1915.
- KUELZ. « Arch. f. d. gesamte Phys », XXX, 487.
- LEERSUM. « Beitr. z. chem. Phys. u. Path. », 522.
- LEPINE ET BOULOD. « C. R. de l'Acad. de Sciences », 1901 : 15 juill. 4 nov. ; 1902 : 17 fév., 15-21 juill. ; 1903 : 12 janv., 4 mai, 2 nov. ; 1904 : 7 mai ; 1905 : 17 juill., 4 sept. ; 1906 : 14 janv., 24 oct. ; « Journ de Path. gén. », 1905 e 1906.
- LOEWI O. « Arch. f. exper. Path. », XLVII, 56.
- LUNGE. « Zeit. f. angew. Chem. », 1894.
- MACQUENNE. C. R., CIX, 1889.
- MAYER P. « Zeit. f. phys. Chem. », 1886. — « Zeit. f. klin. Med. », XLVII. — « Hofmeister Beit. », 11, 217.
- MAYER UND NEUBERG. « Zeit. f. phys. Chem. », XXXII, 1900. — « Berl. klin. Woch. », 99, 591, 67.
- MAYERHOFER V. E. « Zeit. f. phis. Chem. », LXX, 1910.
- MEDIGRÉCEANU. « C. R. Rockefeller Institut, » IX, 1914.
- MOERNER. « Skandinav. Arch. f. Phys. », 1891.
- MOREL ET FRAISSE. Soc. des Hôp. de Lyon, 14 mai et 14 juin 1907.
- NEBELTHAN. « Zeit. f. Biologie », 1892.
- NEUBERG. « Ergebn. der Phys. », 1904. — « Berichte », XXXII.
- NICOLAS. C. R. Soc. Biol., LXI, 1906.
- PADERI. « Arch. di Farmac. sper. e Scienze affini », XI, 1911.
- PICK E. « Chem. Centralbl. », II, 55.
- RAIMONDI. « Le Nourrisson », 2 mars 1918.
- REALE. *Manuale di Chimica Clinica*, 4^a ed., 101-105.
- ROEMANN. « Zeit. f. phys. Chem. », 1882.
- ROGER. « Thèse de Paris », 1887. — « Presse médic. », 18 mai, 1915. — « Soc. de Biol. », 18 déc. 1915.
- ROGER ET CHIRAY. « Bull. de l'Ac. de Médic. », 13 avril, 1915. — « Soc. méd. des Hôp. », 30 avril 1915.
- RUGGERI. « Folia medica », 1918-1919.
- SALKOWSKI. « Zeit. f. phys. Chem. », XLII, 230.
- SCHMIEDEBERG UND MEYER. « Zeit. f. phys. Chem. », 1879.
- STERN F. « Zeit. f. phys. Chem. », 1910.
- THIERFELDER. « Zeit. f. phys. Chem. », 1886. — « Zeit. f. phys. Chem. », XI, XIII.
- TOLLENS B., TOLLENS C. U. STERN. « Zeit. f. phys. Chem. », LXVII, LXVIII.
- TOLLENS C. « Zeit. f. phys. Chem. », 1909 — « Zeit. f. phys. Chem. », 1910.
- TOLLENS C., NEUBERG UND SCHWKET. « Bioch. Zeit. », 1912.
- UNDRANSZKY. « Zeit. f. phys. Chem. », 1888.
- WEIL. « Virchow's Arch. », 1884.
- WOHLGEMOTH. « Berl. klin. Woch. », 10 ottobre 1904.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA
 diretto dal prof. L. ZOIA

Contributo clinico sul valore della glicuronuria

per il dott. GUIDO LORENZANI.

L'acido glicuronico deriva dal glucosio ed ha la seguente costituzione chimica $\text{CHO}(\text{CHOH})_4\text{COOH}$.

Esso costituisce il primo prodotto di scomposizione che subisce il glucosio per raggiungere molecole sempre più piccole e semplici fino ad essere completamente ossidato in CO_2 ed H_2O . La trasformazione del glucosio in acido glicuronico avviene colla sostituzione di un atomo di O a due atomi di H nel gruppo CH_2OH .

COH	COH
(CHOH) ₄	(CHOH) ₄
CH ₂ OH	COOH
Glucosio	Acido glicuronico

Sembra che questo processo di ossidazione in condizioni fisiologiche si compia assai rapidamente, mentre l'ulteriore ossidazione della molecola dell'acido glicuronico avviene con maggiore difficoltà, perchè esige la dissociazione degli atomi di carbonio, su cui sembra agire uno speciale fermento glicolitico del quale ancora mancano dati precisi tanto sulla natura che sull'origine. Si è dimostrato che anche nei più gravi casi di diabete la trasformazione del glucosio in acido glicuronico avviene sempre, così Weintraud ha trovato che un infermo di diabete a malattia inoltrata (il quale eliminava una grande quantità di acidi organici) produceva pure dell'acido glicuronico in quantità notevole.

L'acido glicuronico non si trova mai libero nelle urine, ma solo in combinazione più o meno stabile con sostanze che possono trovarsi nell'organismo (indolo, fenolo, scatolo, cresolo) o che vi sono introdotte anche a dose terapeutica (canfora, cloralio, timolo, mentolo, naftolo) con cui dà origine ai corrispondenti glicuronati (acido canfoglicuronico, urocloralico, naftoglicuronico, ecc. Anche nelle urine normali se ne trova in piccola quantità (gr. 0,004 su 100 cc.), mentre invece esso aumenta notevolmente in condizioni patologiche dovute a putrefazioni intestinali, avvelenamenti, uso di sostanze medicamentose, diabete, ecc.).

Sulla formazione dei glicuronati sono state avanzate teorie discordanti, che si appoggiano sulle diverse interpretazioni date alle osservazioni cliniche e sperimentali in rapporto all'origine dell'acido glicuronico, alla sua sede di formazione nell'organismo al suo valore fisiopatologico. Secondo taluni A. l'acido glicuronico deriverebbe invariabilmente dal glucosio epatico, mentre per altri deriverebbe indistintamente da tutti i glicoproteidi componenti le proteine quando queste subiscono un processo di disintegrazione. Secondo i primi la formazione dell'acido glicuronico avverrebbe esclusiva-

mente nella cellula epatica, come prodotto di una parziale ossidazione del glucosio e lo studio delle variazioni della glicuronuria, con o senza somministrazione di sostanze che possono accoppiarglisi è stato tentato come indice della funzionalità epatica esclusiva, secondo gli altri invece tutto l'organismo parteciperebbe alla formazione dell'acido glicuronico, nel senso che dalla disintegrazione delle sostanze proteiche traggono origine tanto acido glicuronico che sostanze aromatiche tossiche, dal cui accoppiamento si formerebbero i glicuronati, corpi inoffensivi, analogamente a quanto si verifica per l'acido solforico che rende inoffensivi colle sue combinazioni dei prodotti tossici del ricambio materiale. Con quest'ultima ipotesi si tende ad ammettere che la formazione dell'acido glicuronico sia eccitata dalla presenza in maggiore o minore quantità nell'organismo di sostanze capaci di accoppiarglisi. Questi corpi adunque avrebbero importanza principale nella formazione dei glicuronati e l'acido glicuronico secondaria.

Che l'acido glicuronico rappresenti un prodotto di deficiente ossidazione dell'organismo non è ancora dimostrato, come non è dimostrato che la glicosuria nei diabetici e l'ossaluria siano fenomeni dovuti a diminuito potere ossidativo dell'organismo per gli idrati di carbonio.

Mayor ha osservato, che facendo ingerire canfora a conigli tenuti prima a digiuno, non si nota nelle urine dell'acido canfoglicuronico in quantità proporzionale a quello della canfora ingerita, mentre invece il contrario si osserva somministrando insieme alla canfora glucosio. Hildebrandt mise in evidenza che la tossicità di alcune sostanze come la timotiniperidina è molto diminuita, quando agli animali da esperimento, si somministri prima glucosio, saccarosio e maltosio. Inoltre somministrando una forte dose di cloralio idrato e della morfina si può trovare nell'urina del destrosio, accoppiato ai corrispondenti glicuronati. Nella limitazione degli scambi respiratori sia patologici che artificiali si trova nell'urina un aumento di acido ossalico e di acido glicuronico, senza corrispettivo aumento dei corpi che normalmente si conoscono come capaci di accoppiarsi, e nelle urine dei veri diabetici si trovano glucosio, acido ossalico ed acido glicuronico; quest'ultimo poi sembra sia eliminato per le urine da conigli senza aumento dei corpi che si accoppiano dietro la somministrazione di forti dosi di glucosio.

Su queste osservazioni si basa la teoria che l'acido glicuronico sia un derivato del glucosio per incompleta ossidazione. Manca però la dimostrazione, perchè è difficile valutare quantitativamente non solo l'acido glicuronico, ma anche i corpi che si accoppiano, dimodochè non è possibile dire quanto degli uni o degli altri siano presenti o mancanti nelle urine. La presenza dell'acido dove non si trovano i corpi che si accoppiano pare si possa spiegare colla presenza di uno non ancora conosciuto. Infatti le ultime ricerche in proposito hanno messo in evidenza sostanze dapprima sconosciute, ad es.: l'urea di Neuberg e l'acido aceto-glicuronico di Rauschhaupt e nell'analisi Hofmeister ha trovato nelle urine un corpo riducente che secondo von Noorden potrebbe essere stato acido glicuronico, sotto forma di acetone appaiato. Questa interpretazione può essere applicata anche a spiegare la presenza dell'acido glicuronico nei diabetici dove, pur mancando i corpi che usualmente gli si trovano accoppiati, vi è l'acetone.

Anche la presenza dell'acido ossalico che sembra accompagnare la glicuronuria nei diabetici, non prova nulla, circa i deficienti poteri ossidativi dell'organismo che del resto non è ancora dimostrato siano causa del diabete. È noto, che l'ossaluria che si verifica dopo abbondante ingestione di glucosio e saccarosio è dovuta alla gastrite che

queste sostanze provocano coi loro prodotti fermentativi e le ricerche di Harmak e di Fittipaldi sembra abbiano assodato che l'acido ossalico non stia a rappresentare il prodotto di una malattia del ricambio, ma invece sia dovuto ad autointossicazione d'origine enterica per una fermentazione batterica, non ancora ben definita. Da essa ha l'origine l'acido ossalico che agisce come tossico sulle proteine dalla cui disintegrazione si libera indolo. È quindi probabile che l'acido ossalico sia l'elemento principale ed i corpi aromatici la causa determinante i glicuronati.

Sappiamo che l'indolo, lo scatolo, il cresolo ecc., hanno possibilità di accoppiarsi tanto coll'acido glicuronico che col solforico senza preferenza per l'uno piuttosto che per l'altro. Se fosse esatto che l'acido glicuronico costituisse la causa principale della formazione dei glicuronati si dovrebbe avere come conseguenza, che allorchè esso è in preponderanza l'accoppiamento di questi corpi dovrebbe avvenire con esso rimanendo escluso l'acido solforico, il che non si verifica. Questo modo di accoppiamento senza regola fissa, si osserva anche nei processi febbrili durante i quali esistono le condizioni più favorevoli per un abbondante accumulo di prodotti del glucosio incompletamente ossidati ed è stato inoltre osservato che i glicuronati non prevalevano sempre sui solfati somministrando per bocca i corpi che possono accoppiarglisi. Capezzuoli e Padoa nelle loro osservazioni fatte su diabetici e malati di fegato hanno trovato un costante aumento leggero degli eteri solforici concomitanti all'aumento dei glicuronati.

Altri fatti clinici e sperimentali concorrono ad avvalorare questa tesi.

Von Fenifessy per il primo fece rilevare, che mentre animali da esperimento avevano eliminato prima della morte acido glicuronico in proporzioni uguali o quasi tanto se alimentati che tenuti a digiuno, nel loro fegato e nei muscoli non fu notata presenza di glicogeno. Inoltre è stato dimostrato che una alimentazione sovraccarica di idrati di carbonio, non determina una eliminazione di acido glicuronico, superiore a quella che si verifica con una dieta normale. Dalle mie osservazioni risulta che la somministrazione di gr. 200 di zucchero non ha, si può dire, influito notevolmente sull'intensità della glicuronuria (V. oss. 11-23-25-29), che in un caso (oss. 29).

Austin, studiando accuratamente un diabetico, la cui razione in idrocarbonati era costituita da un solo panino per giorno, notò che la glicuronuria era di gran lunga sproporzionata alla quantità di glicogene che poteva trovarsi in quell'organismo, per cui in conformità a quanto Blumenthal aveva in precedenza stabilito, ritiene che l'acido glicuronico sia il prodotto di una rapida disintegrazione delle proteine dell'organismo. Siccome questa disintegrazione si verifica nelle turbe circolatorie, nei diabetici nonchè nelle più svariate malattie si ha ragione dell'aumentata glicuronuria in questi casi.

Se si ammette che tutti i glicoproteidi dell'organismo partecipino alla formazione dell'acido glicuronico, quando si verificano quelle condizioni che determinano una disintegrazione delle proteine, ne viene di conseguenza, che la formazione dei glicuronati non sia localizzata in alcun organo speciale, ma che può forse esistere in qualunque punto dell'organismo. Le esperienze di Embden e Roger e le osservazioni cliniche di Roger, Chiray e Gautier che designerebbero il fegato come l'organo di produzione dei glicuronati non sembrano dimostrative. Il primo imbibi fegati di cani con sangue di bue e di cane a cui era stato addizionato del fenolo e notò che, mentre si fermava acido

fenosolforico, si formava probabilmente acido fenoglicuronico. L'esperienza però perde del suo valore per il fatto che le ricerche di Mayer hanno dimostrato che glicuronati possono trovarsi normalmente nel sangue di bue e presumibilmente in quello di cane.

Roger, Chiray, Gautier, M. Jean, Rene Porak e Texier hanno constatato diminuzione della glicuronuria in tutte le affezioni determinanti alterazioni epatiche, proporzionale all'intensità di queste lesioni, e quindi nei vizi di cuore scompensati, in gravidanze patologiche in malarici, in epilettici e nevrastenici. La diminuzione si verificherebbe anche in quegli stadî iniziali di alterazione epatica in cui gli altri mezzi proposti per l'indagine della funzionalità epatica non danno alcun risultato e ritengono perciò che lo studio della glicuronuria abbia non solo valore diagnostico, ma anche prognostico, di grandissima importanza. Essi infatti avrebbero osservato che, mentre in casi di cirrosi epatica la glicuronuria scompare affatto alcuni giorni prima della morte persiste accentuata in casi di ittero da ritenzione.

Queste determinazioni, oltrechè essere state eseguite con metodi colorimetrici sulla cui precisione c'è molto da dubitare, sono contraddette da altre. Gli stessi AA. hanno osservato che la glicuronuria scompare pochi giorni prima della morte anche nei casi in cui l'ittero è dovuto a ritenzione per calcolosi o carcinoma della testa del pancreas.

Roger ha cercato di dare una spiegazione sperimentale del fenomeno ed ha perciò praticato la legatura del coledoco in cani notando che la reazione glicuronica mancava affatto prima della morte ed attribuì il fenomeno alla scomparsa del glicogeno epatico che tosto o tardi segue alla legatura del coledoco. Dobbiamo però a questo proposito richiamare il fatto contraddittorio che acido glicuronico è stato osservato nelle urine di animali il cui fegato e muscoli non presentavano traccia di glicogeno.

In un'inferma di carcinoma della testa del pancreas ostruente completamente il coledoco constatato all'autopsia, la reazione glicuronica da me eseguita pochi giorni prima della morte era notevole (Oss. 2).

Furthemor ha dimostrato che in seguito ad atti operativi demolitivi sul fegato, così da aversi la morte in poco tempo, la glicuronuria non è menomamente alterata.

Con questi esperimenti concorda una mia osservazione clinica. Si tratta di un soldato, in cui si svolsero due enormi ascessi epatici in conseguenza di un'infezione dissenterica di natura non determinata. Fu operato in due riprese, dando esito ciascuna volta ad una raccolta di circa litri uno di pus.

Nonostante le condizioni di gravità estrema, cui era giunto, guarì, e alla distanza di un anno, sebbene il suo fegato, si potesse calcolare ridotto di $\frac{2}{3}$ circa del suo volume, era di aspetto fiorente e non risentiva alcun disturbo quantunque non facesse restrizioni di sorta nella sua dieta.

Dalla ricerca sulla glicuronuria ripetutamente eseguita appena subito l'atto operativo e nei giorni seguenti si può arguire che l'eliminazione avveniva in quantità inferiore alla norma nonostante le iniezioni di olio canforato che gli venivano praticate a scopo terapeutico. Non si è potuto raccogliere la quantità completa dell'orina delle 24 ore, nei primi giorni perchè stante lo stato gravissimo era perduta nel letto. In due ricerche successive quando sopraggiunse un po' di miglioramento e le urine poterono essere raccolte in totalità, l'eliminazione dell'acido glicuronico risultò in quantità

superiore alla norma. È da notarsi che da circa due mesi prima degli atti operativi il paziente si nutriva solo con latte ed in piccolissima quantità. In due ulteriori ricerche, quando ad una dieta mista si aggiunsero g. 200 di glucosio, la reazione si è dimostrata superiore alla norma, ma di ben poco superiore a quella verificatasi con dieta puramente mista (oss. dal 7 al 16).

Dalle ricerche fin qui eseguite risulta che i glicuronati si trovano in tutti i casi in cui erano presenti nell'organismo, sostanze tossiche endogene o esogene. Wolgemuth trovò una forte dose di glicuronati accoppiati nelle urine di un individuo che aveva preso una notevole quantità di cocaina, che ritenne dapprima dovuti a deficiente ossidazione, *tanto più in quanto erano accompagnati da glucosio*. Siccome però questi corpi persistevano anche dopo avvenute l'eliminazione della cocaina anziché a deficiente ossidazione, li attribuì all'effetto tossico dell'alcaloide sui tessuti.

In ammalati di nefrite cronica, di emorragia cerebrale e meningea sono state notate variazioni di poca entità nella glicuronuria.

Dato l'interesse della questione sotto i vari punti di vista sotto cui si prospetta mi è sembrato utile proseguire in ulteriori ricerche cliniche su ammalati di diverse forme morbose, ma più specialmente infettivi, facendo le determinazioni col metodo di Tollens per pesata.

cc. 250 di urina si trattano con 150 di acetato di piombo e 5 di ammoniaca. Si lascia per qualche ora deporre. Si filtra per un filtro doppio indurito, versandovi prima il liquido chiaro sovrastante, poi il precipitato, aspirando a poco a poco più fortemente. È importante di lavare più volte il precipitato completamente con acqua distillata circa cc. 750, aspirando ogni volta tutta l'acqua aggiunta (avendo cura di lavare con questa il Beker che contiene il precipitato finché il precipitato è aderente). Non si aspiri più oltre, perché si formerebbero delle fenditure, che lascierebbero passare l'acqua di lavatura torbida e senza che possa esercitare la sua azione. Solo l'ultima acqua di lavatura si aspira fino in fondo. Si lascia poi il precipitato in un sito caldo, fino a che sia così secco da screpolare e da staccarsi al contorno; così è facile poterlo togliere col foglio da filtro superiore, arrotolarlo e gettarlo nel pallone da litro da distillazione. Il 2° foglio si adopera per pulire il filtro e si getta nel pallone anch'esso. Si mettono nel pallone cc. 100 di acido cloridrico del ps. 1060 e si distilla energicamente. Per ogni cc. 30 di distillato si lasciano fluire nel pallone cc. 30 dell'acido cloridrico del ps. 1060 dall'imbuto separatore; si distilla il più rapidamente possibile e finché non avviene più la reazione del furfurolo (una goccia del distillato si mette su una striscia di carta da filtro, si mette su di essa una goccia del reagente del furfurolo, che è costituita di una soluzione a parti uguali di acqua ed anilina a cui si aggiunge acido acetico concentrato finché avviene rischiaramento che interviene bruscamente. Le due gocce si dispongono in modo che si tocchino col loro contorno. Un color rosso indica la presenza del furfurolo). Ordinariamente occorre distillare cc. 400-500 perché la reazione sia negativa. In genere coll'apparecchio di Tollens s'impiegano dai 50 ai 60 m'. La distillazione decorre ordinariamente rapida e sicura, tranne il forte schiumare che si domina regolando la fiamma. Terminata la distillazione si prepara una soluzione di fluoroglucina in acido cloridrico del ps. 1060, in genere si adopera due volte tanto di fluoroglucina della quantità di furfurolfluoroglucide che si aspetta.

Normalmente bastano g. 0,25 di fluoroglucina in soluzione che si aggiunge al distillato sbattendo. Il distillato si porta a 400 o 500 cc. aggiungendovi acqua distillata se la misura non era precisa. Dapprima si ha un colorito bruno, poi un intorbidamento denso, nero. Dopo 16 ore di riposo, si passa alla determinazione del furfurolfluoroglucide. Si filtra e si lava nel crogiuolo di Gooch munito d'asbesto. Per montare il filtro nel crogiuolo di Gooch, si taglia l'asbesto in pezzetti lunghi da 2 a 3 mm. e si bollono in acido cloridrico diluito, indi si lavano in acqua distillata, finchè sia scomparsa la reazione acida. L'asbesto così trattato si mette nel crogiuolo in istato non troppo sottile e si brucia col crogiuolo. Il crogiuolo reso incandescente deve esser stato messo nel vasetto a pesata, essiccato in stufa a secco a 98° e deve esser stato pesato con questo dopo completo raffreddamento. (Un crogiuolo munito di asbesto serve per 5 o 6 determinazioni, dopo le quali è necessario cambiare l'asbesto, perchè lascerebbe filtrare torbido). La filtrazione e la lavatura si fa con una lieve aspirazione e dura 10-15 m'. Per lavare si prende sempre la stessa quantità di acqua cc. 100. Per aspirare l'acqua di lavatura, si lascia gocciolare dal crogiuolo quanto occorre perchè il precipitato abbia ancora una superficie ben umida, si aggiunge una nuova porzione di acqua e così via per impedire che si facciano fenditure nel precipitato troppo secco, perchè altrimenti l'acqua passerebbe torbida attraverso le particelle del precipitato. Questa lavatura deve essere completa, perchè sia allontanato l'acido cloridrico, in quantochè residui di questo nell'essicare hanno grande influenza sul peso. Il crogiuolo di Gooch dopo lavatura si porta a costante temperatura 98° - 100° nel vasetto a pesata e vi resta 4 ore, si chiude il vasetto col coperchio, si pone nell'essicatoio e raffreddato si pesa.

Il furfurolfluoroglucide è molto igroscopico ed assume immediatamente acqua dall'aria. Si moltiplica il peso per 3 e si ha così il peso del corrispondente lactone dell'acido glicuronico. Il peso deve essere ancora corretto, perchè nel distillato più acqua di lavatura resta sciolta una certa quantità determinata di fluoroglucide e cioè in cc. 550 g. 0,0051 - 0,0053 di fluoroglucide ed in 650 g. 0,0060 - 0,0061. Questa quantità va dunque aggiunta a seconda della quantità del distillato al peso ottenuto.

Altri metodi sono stati proposti di maggiore semplicità e maggior rapidità da Goldschmiedt e Tollens modificati da Grimbert e Bernier ed ulteriormente da Roger. Questa modificazione è intesa ad evitare l'influenza perturbatrice dei corpi riduttori contenuti nell'orina che impediscono la formazione del composto violetto che si dovrebbe avere in presenza di acido glicuronico.

Accenno solo al metodo così modificato perchè ritengo possa utilizzarsi nella pratica.

In un tubo da centrifugazione si versano cc. 5 dell'orina da esaminare. Si aggiunge 0,20 di ammoniaca più cc. 2 di soluzione commerciale di sottonitrato di piombo. Si forma un abbondante precipitato, che contiene la totalità dell'acido glicuronico. Si completa il tubo con acqua distillata contenente 1 % di ammoniaca. Si centrifuga, si decanta e si lava a due riprese con l'acqua ammoniacale centrifugando ciascuna volta. La centrifugazione si fa molto facilmente essendo il sale di piombo molto pesante, per cui le centrifughe a mano o ad acqua sono sufficienti. Il precipitato così purificato è diluito con cc. 5 di acqua distillata e la miscela bianca che si ottiene è versata in un tubo da saggio, vi si aggiunge mezzo cc. della soluzione alcoolica di naftoresorcina all' 1 %.

Per estrarre il deposito che resta nelle pareti del tubo centrifugatore, si versano cc. 5 di acido cloridrico puro. Si riversa nel tubo da saggio e si porta nel bagno-maria con acqua bollente. Dopo 15 minuti, si riprende il tubo, si raffredda sotto una corrente d'acqua e si agita con cc. 10 di etere. Se l'orina non contiene punto acido glicuronico, la colorazione sarà gialla o assai leggermente rosa, quando l'orina ne contiene, l'etere prende una colorazione violetta più o meno spiccata, proporzionale alla quantità dell'acido glicuronico. Facendo la reazione con quantità varie di orina si può stabilire la quantità percentuale di acido glicuronico presente, sapendo che lo spessore di mm. 13 è l'estremo limite della reazione, tanto per ciò che riguarda il colore che la stria di assorbimento, quando cc. 5 di un liquido, contengono 0,5 ad 1 mmg. di acido glicuronico.

Tutti questi metodi però basati sulla colorimetria non sono scevri di errori non solo perchè è difficile e soggettiva la valutazione dell'intensità del colore, ma anche perchè praticandosi la reazione in piccole quantità di orina gli errori possono raggiungere delle proporzioni considerevoli nel calcolo proporzionale. Per questo io mi sono attenuto al metodo descritto che dandoci il quantitativo di acido glicuronico per pesata, quantunque lungo e di non facile applicazione offre garanzia di precisione ed è più semplice degli altri metodi per pesata.

1. ITTERO CATARRALE.

Urine - 9. 1500 - R. acida - Ps. 1018 - Albume assente - Glucosio assente - Pigmenti biliari presenti in copia - Indacano presente - Urea 14,6 % - Acido glicuronico 0,6306.

2. Inferma di carcinoma della testa del pancreas ostruente completamente il coledoco. (Diagnosi confermata alla necropsia).

Orine - 9. 250 - R. acida - Ps. 1021 - Albumina assente - Glucosio assente - Pigmenti biliari presenti - Indacano presente - Urea 12 ‰ - Acido glicuronico 0,1272.

Date le gravissime condizioni non fu possibile raccogliere la quantità completa di orina delle 24 ore perchè erano perdute nel letto colle feci. La ricerca fu eseguita 5 giorni prima della morte.

3. Inferma di diabete mellito.

Orine - 9. 2500 - R. acida - Ps. 1030 - Albumina assente - Glucosio 2 % - Pigmenti biliari assenti - Indacano presente - Urea 16,4 ‰ - Acido glicuronico g. 1.7430.

Si tratta di una donna affetta da diabete magro che all'ingresso in Clinica emetteva urine in quantità giornaliera di litri 5 con 10 % di glucosio.

La ricerca nella glicuronuria è stata eseguita quando l'inferma era notevolmente migliorata.

4. Inferma di malaria a tipo terzana fuori dell'accesso febbrile.

Orine - Q. 1000 - R. acida - Ps. 1021 - Albume assente - Glucosio assente - Pigmenti biliari assenti - Urobilina assente - Indacano presente - Urea 18 ‰ - Acido glicuronico 0,0544.

5. Nel medesimo infermo durante l'accesso febbrile.

Orine - Q. 980 - R. acida - Ps. 1024 - Albume assente - Glucosio assente - Urobilina presente - Indacano presente - Urea 16,3 ‰. Acido glicuronico 0,329350.

6. Infermo di Malaria a tipo terzano maligna durante l'accesso febbrile.

Orine - Q. 850 - R. acida - Ps. 1028 - Albume assente - Glucosio assente - Urobilina presente - Indacano presente - Urea 17 ‰. Acido glicuronico 0,09170.

In questi due ammalati l'intensità della glicuronuria si è mostrata inferiore alla norma e nel primo in cui si è fatto il confronto tra l'eliminazione durante il periodo apirettico ed in quello febbrile risulta chiaramente che durante quest'ultimo l'intensità dell'eliminazione glicuronica è stata maggiore.

7. Ammalato di ascesso epatico consecutivo a dissenteria di natura non determinata operato due volte.

Ricerche eseguite appena subito l'intervento operativo su quantità parziali di urina non potendosi raccogliere in totalità perchè perdute colle feci, date le gravissime condizioni del paziente.

Q. - 250 - R. acida - Ps. 1017 - Albume assente - Pigmenti biliari presenti - Indacano presente - Urea 10,4 ‰.

Acido glicuronico 0,0202.

8. - Q. 250 - R. acida - Ps. 1017 - Albume assente - Pigmenti biliari presenti - Indacano presente - Urea 14,6 ‰.

Acido glicuronico 0,0141

9. - Q. 250 - R. acida - Ps. 1017 - Albume assente - Pigmenti biliari presenti - Indacano presente - Urea 15,2 ‰.

Acido glicuronico 0,0410.

Ricerche eseguite durante la convalescenza a dieta mista.

10. - Q. 2150 - R. acida - Ps. 1019 - Albume assente - Glucosio assente - Pigmenti biliari presenti - Indacano presente - Urea 16,8 ‰.

Acido glicuronico 0,1552.

11. *Somministrazione di gr. 200 di glucosio* - Q. 1750 - Urea 16,8 ‰.

Acido glicuronico 0,1617.

12. - Q. 1400 - R. alcalina - Ps. 1021 - Albume assente - Glucosio assente - Pigmenti biliari assenti - Indacano assente - Acido glicuronico 0,130.

Determinazione a dieta mista.

13. - Q. 1600 - Caratteri generali c. s.

Acido glicuronico g. 0,23465.

14. - Q. 1520 - Caratteri generali c. s.

Acido glicuronico 0,137150.

15. - Q. 1700 - Caratteri generali c. s.

Acido glicuronico 0,1379

16 - Caratteri generali c. s.

Acido glicuronico 0,2816.

TIFOSI CON DIARREA (*Guariti*).

17. - Orina - Q. 200 - R. acida - Ps. 1019 - Albumina assente - Glucosio assente - Indacano presente - Urobilina assente - Urea 16.2 ‰.

Acido glicuronico 0,0180.

18 - Orina - Q. 1705 - R. acida - Ps. 1022 - Albume assente - Glucosio assente - Indacano presente - Urobilina assente - Urea 16 ‰.

Acido glicuronico 0,0955.

19. - Orina Q. 300 - R. acida - Ps. 1032 - Albume assente - Glucosio assente - Indacano presente - Urobilina, tracce Urea 20 ‰.

Acido glicuronico 0,0342.

20. - Orina - Q. 662 - R. acida - Ps. 10,30 - Albume assente - Glucosio assente - Indacano presente - Urea 21 ‰.

Acido glicuronico 0,0424.

21 - Orina - Q. 1371 - R. acida - Ps. 1016 - Albume assente - Glucosio assente - Urobilina assente - Indacano presente - Urea 15.6 ‰.

Acido glicuronico 0,0768.

22. - Orina - Q. 1600 - R. acida - Ps. 1017 - Albume assente - Glucosio assente - Indacano presente - Urobilina assente - Urea 15,8 ‰.

Acido glicuronico 0,0606.

23. Ricerca eseguita dopo l'ingestione di g. 200 di zucchero.

- Q. 750 - R. acida - Ps. 1028 - Albume assente - Indacano assente - Urobilina assente - Urea 20 ‰.

Acido glicuronico 0,0741.

TIFOSI CON STIPSI (*Guariti*).

24. - Orina - Q. 1600 - R. acida - Albume assente - Glucosio assente - Indacano presente - Urobilina assente - Urea 15 ‰.

Acido glicuronico 0,115906.

25. Determinazione dopo somministrazione di g. 200 di zucchero Q. 1700 con c. g. c. s.

Acido glicuronico 0,1729.

(Nel giorno in cui si somministrò lo zucchero e precisamente quando si raccolsero le urine l'alvo si è fatto diarroico).

26. - Orina - Q. 2600 - R. acida - Albume assente - Glucosio assente - Indacano assente - Urobilina assente - Urea 12 ‰.

Acido glicuronico 0,357410.

27. Determinazione dopo l'ingestione di gr. 200 di glucosio Q. 1800 - Acido glicuronico 0,296640.

28. - Q. 900 - R. acida - Ps. 1030 - Albume, tracce - Glucosio assente - Indacano presente - Urobilina assente - Urea 19 ‰.

Acido glicuronico 0,072100.

29. Determinazione dopo l'ingestione di g. 200 di zucchero Orine z. 3000.

Acido glicuronico 0,2364.

30. - Q. 850 - R. acida - Ps. 1030 - Albume assente - Glucosio assente - Indacano presente - Uroblina assente.

Acido glicuronico 0,105330.

Dal complesso di questi risultati si può dedurre che l'eliminazione dell'acido glicuronico nell'infezione tifosa è superiore nei casi di tifo con stipsi. Il fatto probabilmente si deve riferire alle condizioni favorevoli che in questa circostanza si verificano per l'accumulo di corpi aromatici derivanti da putrefazione intestinale.

Anche qui la somministrazione di g. 200 di zucchero non sembra abbia avuto influenza nell'eliminazione in conformità a quanto si è osservato nell'A. di ascesso epatico. Una differenza esiste nell'osservazione N. 28 ma pare che ad essa non si possa attribuire molta importanza, dato il fatto che al momento della prima determinazione la scarsità delle urine e la presenza di albume ci stanno ad indicare che il rene si trovava in uno stato di scompenso sia pure leggero e passeggero.

CONCLUSIONI

Dalle suesposte osservazioni sembrami si possano dedurre alcune conclusioni:

1. Non è dimostrato che la presenza dell'acido glicuronico in quantità superiore alla norma come si trova nell'urina dei diabetici, dipenda dalla diminuzione del potere ossidativo degli idrati di carbonio per parte dell'organismo, poichè tale aumento si verifica anche in casi in cui sono presenti le condizioni favorevoli alla disintegrazione dei tessuti e la somministrazione di forti dosi di zucchero g. 200 non ha sensibilmente influito sull'eliminazione dei glucuronati.

2° Poichè la glicuronuria si trova aumentata in malattie di natura varia nelle quali è noto che il fegato è sempre compromesso sia pure in proporzione diversa (malaria, tifo, carcinoma pancreatico, ascesso epatico) dallo studio delle variazioni di essa non si può trarre criteri per giudicare se esista o meno una lesione funzionale di organi in particolare e del fegato in modo speciale. Si può desumere invece un criterio per giudicare in linea generale del grado di intossicazione di un organismo e dello sforzo che egli compie per liberarsi dalle sostanze tossiche. Infatti la glicuronuria, nei nostri casi si è mostrata tanto più accentuata quanto più favorevoli erano le condizioni alla disintegrazione cellulare ed all'accumulo di sostanze tossiche di origine endogena (accesso malarico - tifo con stipsi).

Il confronto tra la glicuronuria dei tifosi con diarrea e di quelli con stipsi ha un valore dimostrativo di non lieve entità.

3. Lo studio delle variazioni della glicuronuria non offre un elemento prognostico assoluto, poichè aumento della glicuronuria abbiamo notato in un caso pro sepolcro di carcinoma pancreatico occludente completamente il coledoco.

4. Ai fini della pratica può bastare il metodo colorimetrico i cui risultati sebbene approssimativi possono servire per dare un giudizio clinico, tanto più che i metodi di precisione per pesata richiedono lungo tempo ed un strumentario complicato.

BIBLIOGRAFIA

- G. GOLDSCHMIEDT. *Eine neue Reaction auf Glykuronsäure*. « Zeit. f. physiol. Chemie », pagg. 389-393, 1910.
- P. MAYER. *Ueber einer bisher unbekante Reducentsudbstanz des Blutes*. « Zeit. f. phys. Chem. », 32-518. 1901.
- C. TOLLENS. *Ueber Glykuronsäure und Aetherschweifelsäuren in männsclichen Harn*. « Zeit. f. physiol. Chemie », pagg. 138-154, 1910.
- A.C. HERTER. *La Patologia chimica nei suoi rapporti con la Medicina pratica*. Soc. Edit. Libreria.
- H. ROGER. *La glicuronuria nelle affezioni epatiche*. « Arch. des Maladies de l'Appareil digestif et de la Nutrition », 9 Année, Tome IX, n. 2.
- AUSTIN. *The present status of the Glicuronic acid question*. « Folia chimica ». II, pag. 98.
- P. GAUTHIER. *La glycuronurie et ses variations. Un nouveau procédé d'exploration hépatique*.
- RÉNE PORAK et TEXIER. *Valeur pratique de la glycuronurie (specialement étudiée dans le paludisme)*. « Presse Médicale », 1918, n. 50.
- C. CAPEZZUOLI - G. PADOA. *L'eliminazione urinaria dell'acido glicuronico nell'uomo in condizioni normali e patologiche con e senza somministrazione di composti canforici*. « Rivista critica di clinica Medica », n. 18, 1916.
- F. ARENA. *L'acido glicuronico nelle orine dei bambini eredo-artritici*. Tip. di Gennaro, Napoli.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA E CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI
diretto dal prof. L. ZOJA

Contributo allo studio della eliminazione dei cloruri nelle malattie febbrili

per il dott. G. MARCIALIS.

(Continuazione e fine; vedi fascicolo 2).

* * *

Passiamo ora allo studio un po' particolareggiato dei dati ottenuti sull'eliminazione dei cloruri.

Ricordo che, come ho già fatto rilevare nell'introduzione del presente lavoro, in ogni ammalato la somministrazione a scopo sperimentale di una determinata quantità di cloruro di sodio veniva fatta solo quando il bilancio del cloro aveva raggiunto il suo equilibrio, il che si otteneva in generale dopo 4 o 5 giorni di dieta costante.

Esaminando le cifre indicanti in grammi e frazioni di grammola quantità di cloruro di sodio eliminata dai varî ammalati nel periodo, dirò così, preparatorio, ci colpisce subito un fatto costante in tutti gl'infermi, e cioè la scarsissima eliminazione di cloruro di sodio.

Questa, infatti, è rappresentata da quantità tutte inferiori al grammo e per conseguenza scarsissime, se consideriamo che nell'individuo normale con alimentazione mista la quantità di cloruro di sodio eliminata nelle 24 ore è in media di gr. 15.

Nei nostri ammalati, però, queste cifre non devono molto meravigliarci in quanto possiamo, fino ad un certo punto, spiegarle con la scarsa quantità di sale introdotta con l'alimentazione. Questa, come ho già detto, era esclusivamente lattea, ed in media venivano somministrati giornalmente litri due di latte, il cui contenuto di cloruro di sodio è di circa grammi 3.33, ed un litro di acqua minerale di S. Martino che contiene gr. 0,50 di cloruro di sodio.

In complesso, quindi, l'ammalato introduceva nelle 24 ore gr. 3.88 di cloruro di sodio, mentre la sua eliminazione era sempre inferiore al grammo. Ora, come si può spiegare questa eliminazione così scarsa? Ho detto più sopra che potevamo spiegarla con la scarsa quantità di sale introdotta con l'alimentazione, però fino ad un certo punto, e ho creduto bene porre questa restrizione perchè, pur ammettendo che l'eliminazione del cloruro di sodio vada di pari passo con la sua introduzione, nei miei ammalati questa correlazione non mi sembra del tutto mantenuta. Troppo bassa è, infatti, la quantità di sale eliminata (inferiore al grammo) in rapporto a quella introdotta (circa gr. 4) per cui siamo necessariamente costretti ad ammettere che nei nostri ammalati ha avuto luogo una ritenzione fortissima, sempre in rapporto, s'intende, alla quantità di sale introdotta.

E questa fortissima ritenzione si è mantenuta anche dopo le varie somministrazioni di cloruro di sodio a scopo di esperimento. Vediamo, infatti, che in seguito a una prima somministrazione di gr. 6 di cloruro di sodio avvenuta il 17 gennaio (ore 10) i cloruri eliminati dall'ammalato M. G. il giorno 18 raggiungono appena gr. 0.80 e gr. 0.80 il 19. Le urine raccolte nelle 24 ore successive ad una seconda somministrazione di gr. 5 contengono gr. 1,58 di cloruro di sodio e quelle raccolte dopo una terza somministrazione di altri gr. 5 ne contengono gr. 4.10.

L'ammalata L. M. dopo l'ingestione di gr. 5 di sale elimina gr. 0.54 di cloruri mentre dopo la somministrazione di altri 5 grammi, avvenuta il giorno successivo, ne elimina g. 8.53. Quest'ultima cifra così elevata sembra in aperta contraddizione con tutte le altre riportate più sopra, e non possiamo nemmeno spiegarla con l'aumentata quantità di urina (cc. 1170) in quanto è aumentato anche il tasso relativo dei cloruri che è di gr. 7,29, quantità, quindi, sempre superiore a quella introdotta. A me pare di poterla spiegare con un fugace esaltamento della funzione renale, cioè con una rapida e passeggera iperfunzione renale accompagnata per conseguenza da una maggiore permeabilità ai sali da parte del rene; esaltamento però che è scomparso subito poichè il giorno immediatamente successivo, dopo l'introduzione di gr. 3 di cloruro di sodio, la quantità di urine emessa è di appena 600 cc. con un tasso assoluto di cloruri di gr. 2.22. Il tasso relativo è invece di gr. 3.685, cioè superiore alla quantità di sale introdotta, ma questo fatto, come vedremo meglio innanzi, dimostra in modo ancora più probativo l'avvenuta ritenzione clorurata.

Nell'ammalato C. G. vediamo che in seguito all'ingestione di gr. 5 di cloruro di sodio, l'eliminazione dei cloruri è di gr. 0.47 il primo giorno, gr. 0.65 il secondo e parimenti gr. 0.65 il terzo.

Ne vengono somministrati allora altri 2 grammi ed i cloruri eliminati nelle 24 ore

successive sono nella quantità di gr. 0.71 e di gr. 1.13 dopo la somministrazione di altri 2 grammi. Continuando la somministrazione sperimentale di cloruro di sodio vediamo che i cloruri aumentano sempre più fino ad aversi una eliminazione di gr. 8.20 in seguito alla somministrazione di gr. 5 di cloruro di sodio, cioè superiore a quello introdotto, fatto che ho osservato anche nell'ammalato M. G. e che, secondo me, ha una duplice spiegazione. Innanzi tutto lo metto in rapporto con la saturazione artificiale di sale da parte dei tessuti dell'organismo (bisogna sempre tener presente i 4 grammi di cloruro di sodio che l'ammalato introduce con la dieta giornaliera) i quali, per conseguenza ne cedono una certa quantità, ed in secondo luogo con la caduta della temperatura, fattore quest'ultimo, però, che secondo me non spiega completamente l'ipercloruremia perchè, non ostante la notevole quantità di sale introdotto a scopo sperimentale, l'eliminazione dei cloruri non ha mai raggiunto delle cifre molto alte quali si osservano, per esempio, dopo la crisi di una polmonite.

Nell'ammalato M.... G.... abbiamo avuto è vero, notevoli eliminazioni di cloruri fino a gr. 19.83 (la cifra più alta raggiunta in tutto il corso delle esperienze), ma questa cifra non deve sorprenderci se pensiamo che l'ammalato, oltre ai cloruri alimentari, ha ingerito gr. 10 di sale per due giorni consecutivi.

Infine l'ammalata D.... F.... offre un esempio tipico di fortissima ritenzione clorurata anche inseguito ad abbondanti somministrazioni di sale.

Riassumendo quindi, possiamo dire che tanto nel periodo preparatorio, durante il quale l'ammalato era mantenuto a dieta costante, quanto nel periodo sperimentale, durante il quale, oltre ai cloruri alimentari, venivano somministrate dosi diverse di cloruro di sodio sino ad ottenere la quasi saturazione dell'organismo, si è verificata una notevolissima ritenzione del sale stesso svelata dal dosaggio dei cloruri nelle urine eliminate nelle 24 ore. E se qualche volta abbiamo avuto un aumento del tasso relativo con diminuzione del tasso assoluto, quest'aumento dimostra in modo ancora più certo l'avvenuta ritenzione, la quale, per conseguenza, non può mettersi, almeno esclusivamente, in relazione con la soppressione dei cloruri alimentari in primo luogo perchè, come ho già fatto notare, si mantiene in misura abbastanza notevole anche dopo le forti somministrazioni di sale fatte a scopo di esperimento, ed in secondo luogo perchè tutti gli sperimentatori hanno notato che anche sospendendo ogni introduzione di alimenti, l'eliminazione del cloro non scende mai tanto rapidamente quanto nella febbre.

Ora, dati tutti questi risultati, il nodo della questione consiste nel sapere se questa ritenzione si effettua per opera dei tessuti dell'organismo o per altra guisa. Per le considerazioni più sopra esposte lascio da parte, almeno per il momento, l'influenza che sull'eliminazione del cloro ha l'alimentazione. Restano in giuoco l'influenza esercitata dal rene, sulla quale hanno richiamato spesso l'attenzione molti ricercatori, e quella esercitata dagli altri tessuti.

Che l'ipocloruria nelle malattie febbrili sia legata, almeno in parte, ad una insufficienza renale o più precisamente ad una diminuzione del potere di eliminazione dei reni verso i sali, non si può mettere in dubbio non ostante il parere contrario di molti autori quali Röhmann, Leube, Salkowski, Hosslin e Kassiwado, Snapper, ecc.

Quest'ultimo, poi, la esclude nel modo più assoluto pur ammettendo che in ogni malattia febbrile vi sia una insufficienza renale più o meno grave. È vero, sì, che in malattie proprie del parenchima renale che alterano profondamente il rene (p. es. la

nefrite emorragica acuta) la eliminazione di cloro nemmeno approssimativamente è tanto ridotta quanto all'inizio di una polmonite, ma d'altra parte è altrettanto vero il fatto, da me messo in evidenza nelle mie esperienze, che la ritenzione di cloro nello stato febbrile si mantiene anche in seguito alla somministrazione di sale a scopo sperimentale, il che sta a dimostrare senz'altro che alla genesi del fenomeno prende parte una insufficienza renale, specialmente a carico dei tubuli secondo le moderne ricerche di Schlager e Takyasu, molto probabilmente della stessa natura di quella che si verifica nei nefritici. Alcune esperienze di controllo da me praticate sui cani, nei quali determinavo uno stato di ipertermia sperimentale, confermano validamente questa ipotesi.

Ho mantenuto una cagnetta del peso di gr. 1640 a dieta costante per quattro giorni, allo scopo di ottenere l'equilibrio del bilancio clorurato, tenendo conto esattissimo della quantità di cloruro di sodio introdotto con gli alimenti e dei cloruri eliminati con le urine. La dieta giornaliera era così composta :

latte	cc. 500
pane	gr. 100
acqua	cc. 200

con un contenuto di cloruro di sodio di gr. 0.85.

Riporto i dati registrati nel protocollo delle esperienze :

Giorno	Cloruri introdotti — gr.	Temperatura anale		Urine quantità — cmc.	Cloruri eliminati ‰ — gr.	Cloruri el. nelle 24 ore — gr.
		M.	S.			
24 marzo	0.85	38.1	38.5	200	3.510	0.71
25 »	0.85	37.9	38.7	230	3.159	0.73
26 »	0.85	38	38.7	200	3.744	0.75
27 »	0.85	38.1	38.5	300	3.510	0.71

Come si vede, nel periodo preparatorio quasi tutta la quantità di cloruro di sodio introdotta con gli alimenti veniva eliminata, e solo una piccola parte era trattenuta per i bisogni dell'organismo, come appunto avviene in condizioni normali.

Ottenuto così l'equilibrio del bilancio clorurato determinavo nell'animale uno stato di ipertermia sperimentale mediante l'iniezione sotto-cutanea di una soluzione acquoso-alcoolica di ematosilina, secondo la seguente formula :

Ematosilina	centgr. 15
Acqua dist. e ster.	gr. 8.69
Alcool a 85°	centgr. 45

È noto, infatti, dalle esperienze del Valenti, che molte sostanze coloranti (ematosilina, almateina, brasilina, cartamina, ecc.) iniettate per via sotto-cutanea determinano nei cani una ipertermia abbastanza spiccata, di circa un grado e 5/10 di grado, che non dura meno di due giorni. Il meccanismo di questa ipertermia è ancora oscuro :

Secondo Valenti dovrebbe attribuirsi principalmente ad un aumento delle ossidazioni organiche.

Come nel periodo preparatorio, la temperatura da me registrata è stata sempre quella rettale, anzi, siccome il Rovighi ha dimostrato che la temperatura varia nel retto a secondo delle varie sezioni, avevo cura di spingere il bulbo del termometro sempre alla stessa altezza e ve lo mantenevo per un periodo di tempo costante (5¹).

La prima iniezione di ematosilina è stata praticata il 27 marzo 1915 alle ore 9 e la temperatura rettale misurata ogni 2 ore. Ecco i dati ottenuti :

27 marzo 1915

28 marzo 1915

Ore 11: Temperatura rettale 38.1

Ore 8: Temperatura rettale 39.2

» 13 » » 38.5

» 10 » » 38.8

» 16 » » 39.1

» 14 » » 38.7

» 18 » » 39.2

» 17 » » 38.6

» 20 » » 39.4⁰

» 20 » » 38.5

» 22 » » 39.2

» 23 » » 38.2

» 24 » » 39.2

Giorno	Cloruri introdotti — gr.	Temperatura rettale		Urine quantità — cmc.	Oloruri eliminati ‰ — gr.	Cloruri el. nelle 24 ore — gr.
		M.	S.			
28 marzo	0.85	39.2	38.6	100	1.287	0.13
29 »	0.85	38.4	38	180	1.696	0.31
30 »	0.85	38	38.2	190	4.212	0.81
31 »	0.85	38.2	38.2	200	3.802	0.77

Dall'esame dei dati termometrici si vede che l'iniezione di ematosilina praticata alle ore 9 è seguita poche ore dopo da un notevole rialzo termico (39.4) che si mantiene con piccole oscillazioni fino al mattino seguente, dopo di che la temperatura ritorna piano piano alla norma.

Ed è caratteristico anche nell'animale il comportamento dell'eliminazione dei cloruri durante lo stato febbrile. Ha luogo, come nell'uomo, una fortissima ritenzione clorurata che risulta evidente dai dati sopra esposti.

Mi si potrebbe obiettare che durante lo stato di piressia, la scarsa eliminazione dei cloruri è in diretto rapporto con la scarsa eliminazione delle urine, ma l'obiezione cade subito in quanto, oltre al tasso assoluto, è diminuito fortemente anche il tasso relativo.

Nessun dubbio quindi può sussistere sulla notevole ritenzione clorurata presentata dall'animale in istato febbrile.

Continuando l'esperienza il giorno 2 aprile 1915 alle ore 9 pratico una seconda

iniezione sottocutanea di una soluzione acquoso-alcoolica di ematossilina, secondo la formula già data in precedenza, ed immediatamente somministro all'animale gr. 5 di cloruro di sodio in soluzione mediante una piccola sonda gastrica. La temperatura rettale viene misurata ogni tre ore.

Riporto i dati ottenuti:

2 aprile 1915

Ore 11: Temperatura rettale 38

» 14	»	»	38.8
» 17	»	»	39.5
» 20	»	»	39.5
» 23	»	»	39.3

3 aprile 1915

Ore 8: Temperatura rettale 39

» 11	»	»	39.2
» 14	»	»	39.2
» 17	»	»	39
» 20	»	»	38.8
» 23	»	»	38.8

Giorno	Cloruri introdotti — gr.	Temperatura rettale		Urine quantità — cmc.	Cloruri eliminati ‰ — gr.	Cloruri el. nelle 24 ore — gr.
		M.	S.			
3 aprile.	5.85	38	39.5	100	11.407	1.15
4 »	0.85	38.8	39.4	100	11.407	1.15
5 »	0.85	38.5	38.2	100	11.524	1.16
6 »	0.85	37.9	38.4	200	4.446	0.89

Anche questa volta l'iniezione di ematossilina è seguita da un notevole rialzo termico (39.5), e non solo è più accentuato del primo, ma dura più a lungo perchè lo vediamo mantenersi con piccole oscillazioni fino alle 23 del giorno 4, cioè per oltre due giorni, come appunto aveva ottenuto il Valenti nelle sue esperienze. In quanto alla eliminazione dei cloruri vediamo che anche in seguito alla somministrazione sperimentale di gr. 5 di cloruro di sodio, ha avuto luogo una forte ritenzione clorurata che ci è svelata, oltre che dalla diminuzione del tasso clorurato assoluto, anche dall'aumento del tasso relativo. Quest'ultimo fatto anzi, come ha già dimostrato il Cavazzani nelle sue ricerche sugli animali digiunanti, è la prova più certa dell'avvenuta ritenzione che io, per le ragioni già esposte, attribuisco in massima parte ad una insufficienza funzionale dei reni tanto più perchè, essendo rimasta non solo invariata la dieta cui era sottoposto l'animale, ma avendo aggiunto a questa una dose supplementare di g. 5 di cloruro di sodio, non possiamo per nessun motivo attribuirle alla soppressione dei cloruri alimentari o ad altra causa.

Una volta ammessa l'esistenza di una insufficienza funzionale del rene negli stati febbrili, resta da vedere se a questa esclusivamente si deve attribuire la ritenzione dei cloruri caratteristica o se altri fattori concorrono alla determinazione del

fenomeno. Come ho detto in precedenza, io credo che l'insufficienza funzionale del rene non possa spiegare completamente la forte ritenzione clorurata che ha luogo nelle malattie febbrili, ma che altre cause, all'infuori dell'ostacolo renale, debbano invocarsi per spiegarla.

Come si potrebbero, infatti, spiegare col solo ostacolo renale i numerosi casi di ipocloruremia senza ritenzione e quegli altri, non meno numerosi, di ipercloruremia senza ritenzione che si osservano spesso nelle sclerosi renali? Senza dubbio altri fattori entrano nella genesi del fenomeno, che in tesi generale già dallo Scholz e dall'Hinkel era stato attribuito ad un insieme complicato di influenze, perchè troppo grande è la ritenzione del cloro per poterla agevolmente ed unicamente spiegare con una semplice insufficienza funzionale dei tubuli renali. È una vera fame di cloro, mi si passi l'espressione, quella che si determina nei tessuti in preda allo stato febbrile, e questa avidità dell'organismo verso il sale dimostra che esso è assolutamente indispensabile, in più che in condizioni normali, ai bisogni dei suoi tessuti impegnati in una lotta che cercano di vincere con tutti i mezzi.

Da questa osservazione, di una evidenza indiscutibile, sono portato a ritenere come molto probabile la geniale e seducente ipotesi di Achard secondo la quale la ritenzione dei cloruri nelle malattie febbrili rappresenterebbe una reazione, un mezzo di difesa dell'organismo contro le tossine che sempre circolano nel sangue durante il decorso delle malattie febbrili stesse. Solo così possiamo spiegarci in modo esauriente l'ipocloruria febbrile, tanto più che sappiamo quanto l'organismo animale sia straordinariamente sensibile verso la sottrazione dei sali, in modo speciale del cloruro di sodio. L'ipotesi, poi, ha avuto una conferma anche nel campo sperimentale. Lesné e Richet hanno dimostrato sperimentalmente che i cloruri hanno la proprietà importantissima, secondo me ancora poco conosciuta ed apprezzata, di attenuare la tossicità delle sostanze circolanti nel sangue, col quale fatto ci diamo ragione della ricchezza nel contenuto di cloruro di sodio del siero del sangue e delle ipercloruremie con o senza ritenzione.

Nella genesi dell'ipocloruria febbrile io non escludo tutti gli altri fattori e cause invocate dai vari autori (aumento delle ossidazioni con conseguente distruzione dell'albumina e cessione da parte di questa del cloro legato alla sua molecola, insufficienza funzionale del rene, alterazioni circolatorie, alterata permeabilità delle cellule ecc.), anzi sono convinto che tutte queste cause, con maggiore o minore preponderanza, entrano in giuoco nella determinazione del fenomeno. Mi pare, però, che tutti si siano arrestati al semplice rapporto che passa tra causa ed effetto senza andare più oltre, senza ricercare, cioè, l'effetto, il fine ultimo cui tendono tutte queste varie cause, e che consiste per l'appunto nel favorire la ritenzione del cloro nell'interno dei tessuti.

In conclusione l'ipocloruria, che si verifica costantemente ed in modo notevole in tutte le malattie febbrili, attenuando la tossicità dei veleni circolanti rappresenta per me uno degli innumerevoli mezzi di cui si serve l'organismo allo scopo supremo di vincere la lotta nella quale è impegnato e nella quale è in giuoco la sua esistenza.

Vadano i miei più vivi ringraziamenti al Chiarissimo prof. Zoja che mi è stato di guida e di aiuto nella compilazione del presente lavoro.

CONCLUSIONI.

1. Il clouro di sodio somministrato per via gastrica non determina negli adulti alcuna reazione febbrile.
2. La ritenzione dei cloruri nelle malattie febbrili, pur non escludendo altri fattori, è legata principalmente ad una insufficienza funzionale dei reni.
3. La ritenzione dei cloruri nelle malattie febbrili rappresenta un mezzo di difesa dell'organismo, poichè i cloruri attenuano la tossicità dei veleni circolanti nel sangue.
4. Le varie cause invocate per spiegare la ritenzione clorurata nelle malattie febbrili non devono considerarsi a sè, ma come tendenti tutte a favorire un mezzo di difesa antitossico all'organismo in preda al processo infettivo.

BIBLIOGRAFIA

- M. M. CH. ACHARD, A. RIBOT et E. FEUILLIÉ. *Troubles de l'excrétion chlorurique : rétention chlorurée avec hypochlorurémie*. « La Semaine médicale », n. 1, 1913.
- M. ACHARD. *Rétention des chlorures et pathogénie de l'oedème*. « La Semaine médical », n. 31, 1913.
- E. CACAZZANI. *Sul ricambio dei cloruri*. « Riv. di patologia nervosa e mentale », Vol. XX, fasc. 9.
- M. F. CONZEN. *L'esame della funzionalità renale*. « Deutsches Archiv. für Klinische medizin », 1912, CVIII, 3-4.
- FREUND. *Ueber Kochsalzfeber*. « Deut. med. Woch », n. 17, 1911, pag. 814.
- H. V. HÖSSLIN u. T. KASSIWADO. *Experimentelle Untersuchungen über Kochsalzwechsel und Nierenfunktion*. « Deutsches Archiv f. Klin. Med. », 1911, Bd. 102, H. 5. 6.
- M. M. LESNÉ et RICHET. *Des effets antitoxiques de l'hyperchloruration*. « La Semaine médicale », n. 12, 1903.
- CARLO LONGO. *Intorno all'azione del cloruro di sodio sui reni normali e patologici. Importanza del cloruro di sodio nel regime dietetico dei nefritici*. « Il Policlinico », Sez. Pratica, fasc. 4, 1914.
- L. F. MEYER. *Experimentelle Untersuchungen zum alimentären Fieber*. « Deutsche med. Woch. », n. 5, 1909.
- V. NOORDEN. *Trattato di patologia del ricambio materiale*.
- RAGNAR FRIBERGER. *Das sogenannte Kochsalzfeber und die chloreausscheidung bei Säugling*. « Arch. f. Kinderheilk. », Bd. 53, H. I. 3.
- RIETSCHEL, HEIDENHAIN, und EWERS. *Fieber nach Kochsalzinfusionen bei Säuglingen*. « Münch. m. Woch. », n. 12, 1914.
- S. SAMELSON. FREIBURG i B. *Ueber das sogenannte Kochsalzfeber*. « Monatsschr. f. Kinderheilk. », 1912, Orig. Bd. 11, S. 125.
- SILVESTRINI. MARCHETTI. STEFANELLI. *Manuale di analisi delle urine*. Casa Ed. F. Vallardi.

- J. SNAPPER. *Nierenfunktion und Chlorretention im Fieber*. « Deut. Arch. f. klin. Med. », Bd. III, H. 5, u. 6.
- J. SNAPPER. *Permeabilitätsänderung der Zellen als Ursache der Chlorretention bei fieberhaften Krankheiten*. « Deut. Arch. f. klin. Med. », Bd. III, H. 5, u. 6.
- B. STUBER. *Ueber diabetes insipidus, zugleich ein Beitrag zur Entstehung des Kochsalzfiebers*. « Deutsches Archiv. f. klin. Med. », 1911, Bd. H. 3, u. 4.
- A. VALENTI. *Ipertermia sperimentale da sostanze coloranti*. « Archivio di farmacologia sperimentale e scienze affini », Vol. XIV, fasc. XII, 1912.
- F. WIDAL und A. LEMIERRE. *Die diätetische Behandlung der Nierenentzündungen*. « Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde », 1909, pag. 526.

Diritti di proprietà riservati. — L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

SOMMARIO:

- I. T. Pontano. - *Esame delle più importanti acquisizioni fatte durante la guerra nel campo della malaria.* — II. C. Moreschi. - *Contributo allo studio delle emoglobinurie nei malarici (emoglobinuria da chinina e cinchonina).*

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretto dal prof. V. ASCOLI

Esame delle più importanti acquisizioni fatte durante la guerra nel campo della malaria

Prof. Dott. TOMMASO PONTANO, libero docente - aiuto di Clinica.

Gli studi sulla malaria durante la guerra.

Alle vecchie ma precise conoscenze cliniche sulla malaria lo studio degli ultimi quaranta anni aveva aggiunto tale una messe di fatti sperimentali e di scoperte di laboratorio, da potere con sicurezza affermare che poche malattie ci erano note nella patogenesi, nella etiologia, nelle forme cliniche, nella diagnostica, nell'anatomia patologica, nella terapia, nella epidemiologia, quanto la malaria.

Neanche per essa però il campo delle indagini restava chiuso agli studiosi, poichè, nella catena che rappresenta la successione delle conoscenze, qualche maglia era per necessità costituita non da solidi fatti dimostrativi, ma da ipotesi verosimili.

Le misure di lotta contro la malaria endemica avevano presso di noi raggiunto tali risultati, prima della guerra, che, anche nelle regioni, nelle quali la malattia aveva sempre avuto un triste primato, ne sembrava prossima l'estinzione; si sperava che la endemia, come tante altre che la storia ricorda per nome, dovesse presto acquistare un puro interesse storico per gli studiosi della medicina.

Nelle altre grandi nazioni la malaria costituiva prima della guerra argomento di patologia tropicale, d'interesse quindi coloniale.

La guerra ha rapidamente mutato faccia alle cose: le necessità belliche hanno costretto grandi masse di uomini a vivere una vita intensa ed obbligata in zone estremamente malarigene, e a restare esposte per lungo tempo alla possibilità di contrarre

l'infezione: la malattia regionalistica e tropicale ha dilagato per tutta l'Europa, come un danno sociale e come una minaccia, nelle fusioni dei popoli, che le anormali condizioni di guerra hanno determinato. Essa ha preoccupato governi e popolazioni, ha risvegliato l'attenzione degli studiosi.

Durante la guerra molto si è scritto sulla malaria; non potrei dire che ne abbiano guadagnato in eguale misura la novità e la risoluzione dei problemi contestati.

Alcuni hanno intrapreso lo studio senza la conoscenza o molto imperfetta di quanto era stato fatto e specialmente in Italia sull'argomento; alcuni hanno perfino scritto con la ingenua credenza di dire cose nuove, ed hanno ripetuto, non sempre migliorando l'edizione, quanto era già stato lucidamente asserito da nostri studiosi e da studiosi di altri paesi negli ultimi trenta anni. Una revisione accurata di tutte le pagine che si sono accumulate durante la guerra sarebbe inutile, poichè porterebbe a superflue ripetizioni o a discussioni, sulle quali oramai gli studiosi sono nell'accordo più completo. Utile è invece una selezione della produzione, soffermandosi a pochi problemi che nel volgere di questi ultimi quattro anni hanno attirato l'attenzione, con una moltiplicazione di osservazioni, quali, in ogni parte, le eccezionali condizioni potevano determinare.

La guerra ha dato occasione al controllo pratico di alcune affermazioni, che si solevano oramai accettare specialmente nel campo della profilassi e della terapia, ha fornito l'opportunità ad osservazioni non poco interessanti come quelle sulla recidività, sulla malaria latente, sulla provocazione della malaria, sui mezzi ausiliari della terapia. Sul problema fondamentale delle recidività io mi fermerò nella mia relazione; passerò in rapida rassegna tutti quei problemi che le osservazioni fatte durante la guerra hanno sollevato, o ingrandito nulla loro importanza.

Sulla etiologia della malaria; unicità o pluralità dei parassiti?

Negli ultimi cinque anni l'etiologia della malaria ha fornito argomento a constatazioni e a discussioni più che ad indagini: è risorta l'annosa questione della unicità e della pluralità dei parassiti malarici. Il problema fin dalle scoperte di Laveran, di Marchiafava e Celli, di Golgi, ha diviso il campo degli studiosi: gli uni, con a capo Laveran, sostengono che il parassita della malaria è uno solo, e che al più se ne possono distinguere tre varietà *reversibili*, ossia trasformabili l'una nell'altra. L'opinione degli altri consente con quella di Golgi, che esistono cioè tre specie di parassiti. Seguono il modo di vedere unicista specialmente gli autori francesi e pochi studiosi tedeschi ed inglesi, il secondo gli autori italiani, molti dei tedeschi, la maggior parte degli inglesi.

In favore dell'unicità dei parassiti sono portati argomenti epidemiologici e clinici:

1° sebbene « la gravità delle forme vari molto secondo i paesi, la ripartizione dei tipi sia differente, dappertutto, sulle rive del Danubio e sulle coste dell'Olanda, come in Algeria, al Messico nelle Indie, le febbri palustri formano una entità morbosa perfettamente caratterizzata. *In tutti i paesi palustri si trova l'ematozooario nelle sue diverse forme* » (Laveran).

2° *Le febbri palustri cambiano sovente di tipo nello stesso malato.* Le infezioni

a piccole forme e le infezioni a grandi forme ripetono la loro origine dallo stesso agente patogeno: non si può dire che esista uno speciale parassita per le febbri tropicali.

3° Se le forme febbrigene presentano delle differenze morfologiche, non si è riusciti a dimostrare differenze apprezzabili *nel ciclo di vita anofelico* delle tre varietà dei parassiti.

La clinica della malaria, le differenze morfologiche del ciclo febbrigeno, tutta la parte sperimentale trovano in imbarazzo gli unicisti: essi ricorrono a ragioni localistiche, a disposizioni individuali, a variazioni climatiche, alla reversibilità.

Coloro che sostengono le tre varietà di parassiti poggiano la loro opinione sui seguenti fatti:

a) differenze morfologiche costanti nelle forme asessuate e sessuate del parassita,

b) un ciclo vitale che si svolge nell'uomo con un periodo determinato per ciascuna specie,

c) una costante corrispondenza tra le forme cliniche e la presenza nell'organismo dei parassiti di specie diversa,

d) la riproduzione sperimentale della medesima forma clinica e dello stesso reperto parassitario nelle infezioni sperimentali sia con inoculazioni di sangue malarico, sia con la trasmissione per mezzo della zanzara,

e) la riproduzione sperimentale per mezzo dell'anofele della stessa forma clinica con lo stesso reperto parassitario, anche quando la zanzara infetta è stata trasportata da un luogo malarico ad un luogo indenne, e molto differente per condizioni climatiche (esperimento di Manson).

Durante la guerra l'osservazione di grande numero di malarici, che si sono sparsi per tutta l'Europa, ha permesso una concorde osservazione. In Italia, in Francia, in Germania è stato notato che un gran numero di malati, accertati come malarici da *pl. praecox*, ha recidivato nella primavera, e nell'estate successiva col *pl. vivax*, e che molti malarici provenienti da zone di malaria grave hanno, restando in zone indenni, in forti percentuali recidivato con forme di *terzana benigna*. (Ravaut, Armand-Delille, Carnot, Laveran, Garin, Ligriffoul, Picard, Marchoux, Böhme, Forschbach e Pyszkowski, Werner).

Una constatazione analoga ho potuto fare io stesso sui nostri soldati provenienti dalla Macedonia. Alcuni di essi portavano la *patente di malaria* con l'indicazione della diagnosi microscopica (*plasmodium praecox*). Nella primavera hanno recidivato con forme di *terzana benigna*, microscopicamente accertata (*plasmodium vivax*).

Ho avuto occasione inoltre di seguire dal luglio, per tutta l'estate e per il successivo inverno, fino alla primavera e all'estate 1919, numerosi malarici ricoverati nella sezione specializzata della clinica medica di Roma. Malati ricoverati in clinica per *terzana maligna*, con parassiti constatati al momento dell'ingresso, hanno recidivato parecchie volte durante l'inverno con *praecox*, e, nella primavera, con *vivax*. L'osservazione si è ripetuta tante volte da impressionare chi era nella ferma convinzione che i parassiti malarici sono di specie diversa, non reversibili fra di loro.

La constatazione comune è stata in maniera differente interpretata dalle varie

scuole: gli unicisti hanno trovato una lucida prova della reversibilità delle varietà del parassita malarico, i pluralisti hanno affermato che, nei casi in contestazione, si trattava di malaria mista.

Anche le *osservazioni epidemiologiche* sono state utilizzate in vario senso. Le statistiche hanno accertato ancora una volta che nelle contrade malariche predomina nei vari mesi dell'anno un determinato tipo di infezione, ma che tutte le forme di malaria sono rappresentate. Le statistiche hanno potuto ancora accertare che la endemia comincia d'ordinario con la terzana benigna nel giugno, raggiunge il suo massimo nell'agosto-settembre in cui accanto alla terzana benigna si accompagna in misura crescente la terzana maligna, si esaurisce nel novembre, in cui i pochi casi primitivi sono quasi esclusivamente dati dalla terzana maligna.

Una scuola ha portato le statistiche come ragione a sostegno delle varietà di uno stesso parassita reversibili, l'altra come espressione della esistenza di specie differenti. Strani effetti del ragionamento umano, che di una identica constatazione si vale per sostegno di opinioni fra loro contrarie.

Questi documenti, se sono stati ingranditi dalla guerra, sì da divenire un fatto di nozione comune ed impressionante, non sono nuovi, nè sono stati per sè sufficienti a dirimere il contrastato problema.

Nè tale via a noi sembra la più diretta ed agevole per la risoluzione del problema, specialmente se si considera che *possediamo da tempo fatti sperimentali e dati biologici che offrono elementi sufficienti per una decisione*. Essi sono:

1° *L'infezione sperimentale attraverso la zanzara* ha sempre determinato nel soggetto nuovo una forma morbosa ed una vita parassitaria eguale a quella esistente nel soggetto dal quale la zanzara era stata infettata. Tale infezione sperimentale ha recidivato sempre con lo stesso tipo febbrile e con lo stesso reperto parassitario. Non pot ebbe avvenire con regolare costanza il fenomeno se i parassiti fossero reversibili. Che il *clima* nulla influisca come nulla influisce il *soggetto*, provano gli esperimenti, di cui quello di Th. Manson può essere considerato l'esempio più dimostrativo. Egli fu inoculato da zanzare provenienti ed infettate dall'Italia con *plasmodium vivax*. Ebbe una terzana benigna tipica, con reperto parassitario di *vivax*, che sempre come tale recidivò;

2° *Le prove sperimentali con iniezioni di sangue malarico* dimostrano anche esse che il soggetto inoculato e la stagione non sono capaci di far deviare menomamente il parassita inoculato dal suo ciclo di vita e dalla sua morfologia, nè possono modificare le manifestazioni cliniche immediate e lontane. (recidive).

Le esperienze del Di Mattei provano in più che le infezioni miste si succedono non si confondono mai dal punto di vista parassitario;

3° *La produzione di forme sessuate differenti per le differenti specie di ematozoari*, costanti nelle loro qualità morfologiche, è il terzo argomento inoppugnabile e decisivo per la risoluzione del problema.

Nè vale dire che nell'anofele non è più possibile differenziare il ciclo vitale di sviluppo di una specie parassitaria dall'altra. Se anche, come vedremo, non si vogliano considerare sufficientemente dimostrative le ricerche di Bastianelli e di Bignami, che pur riescono a mettere in evidenza piccole differenze morfologiche, sono da considerare ben insufficienti i nostri mezzi di indagine morfologica, quando

sporozoiti per noi identici, hanno in sé la potenza differente ma costante di dare origine ciascuno ad una specie determinata di parassiti.

Questi tre dati di fatto accertati sono sufficienti per affermare che *esistono specie differenti di parassiti malarici non reversibili*.

Una spiegazione razionale possono avere i fatti portati dagli unicisti a sostegno delle loro opinioni e moltiplicatisi durante gli anni di guerra.

In tutti i paesi palustri si trova l'ematozoario nelle sue diverse specie: ricordiamo che la diffusione della malaria è affidata a due elementi fondamentali: la presenza di malarici e di zanzare trasmettitrici. Le migrazioni dei malati di malaria, le migrazioni degli anofeli infette durante il periodo di maturazione del ciclo sessuale spiegano facilmente la diffusione delle tre specie di parassiti e delle conseguenti forme cliniche di malaria negli stessi luoghi.

L'andamento epidemico col predominio primaverile-estivo di una specie ed estivo-autunnale di un'altra specie segue le condizioni d'ambiente e climatiche le quali favoriscono, senza esclusioni di sorta, una delle specie parassitarie.

Le febbri palustri cambiano di tipo nello stesso individuo, senza che una nuova infezione venga a sovrapporre una all'altra varietà. Poiché l'edifizio della pluralità dei parassiti malarici è poggiato su basi sperimentali, alla luce di esso noi possiamo renderci conto delle ragioni che stanno a fondamento dell'osservazione.

È necessario riportarsi all'ambiente malarico per rendersi conto esatto delle naturali condizioni di infezione dell'uomo. Specialmente là dove la densità anofelica è forte, lo stesso individuo è naturalmente assoggettato a numerose punture di zanzare svariate. Forse ci dovremmo meravigliare come tutti gli abitanti rapidamente non contraggano la malattia, data la possibilità e la molteplicità delle punture e delle conseguenti inoculazioni.

Ma rende meno grave la condizione dei soggetti esposti il fatto più volte constatato della rarità delle zanzare infette, durante alcuni periodi dell'anno almeno, anche nei luoghi di massima malaria, la fragilità delle zanzare stesse, per cui una parte non raggiunge una durata di vita tanto lunga da esaurire il ciclo di vita del parassita. Tale constatazione ha secondo noi grande importanza: recenti esperienze (Mitziman) hanno provato che una zanzara infetta, se disturbata nelle sue inoculazioni, può infettare 9 persone su 11 punte nella stessa ora. Le improvvise epidemie familiari, nelle quali nessun membro della famiglia è risparmiato ed in cui tutti presentano perfino la stessa forma clinica della malattia, trovano in esse conveniente spiegazione. Ma se così si svolgessero sempre le cose in natura, tutti gli abitanti, anche per breve tempo, di luoghi palustri dovrebbero rapidamente diventare malarici. Le zanzare il più delle volte pungono l'uomo mentre egli dorme e quindi limitano la loro azione, data la facilità con cui si saziano di sangue; molte di esse muoiono prima che tutto il ciclo sessuato del parassita si svolga completo.

Però durante il periodo di incubazione della infezione naturalmente contratta, periodo in generale variabile da 8 giorni fino ad un mese ed anche più, lo stesso soggetto può essere inoculato da altre zanzare infettate con specie differenti del parassita. Noi ci dobbiamo meravigliare che tutti i malarici non siano affetti da malaria mista, poiché la possibilità e la grande verosimiglianza delle punture multiple e delle inoculazioni differenti deve essere un fatto naturalmente costante nei luoghi palustri con molt

malarici e con forte densità anofelica. Si può solo notare che in determinati periodi dell'anno il predominio di una specie può essere assoluto: così il mese di giugno per il vivax, la seconda metà di ottobre e la prima quindicina di novembre per il praecox. Durante questi mesi la possibilità che le zanzare siano infettate con una sola specie di parassiti è più facile, mentre nei mesi di agosto, settembre, in cui le due specie di parassiti sono egualmente diffusi, aumenta la possibilità che zanzare differenti abbiano differenti infezioni e quindi, con successive o contemporanee punture, trasmettano infezione mista. Dirò di più: contrarre l'infezione malarica nei mesi di agosto-settembre ed in luoghi detti per la diffusione di malaria grave, costituisce la condizione favorevole a contrarre malaria mista. Le osservazioni in discussione infatti riguardano recidive di terzana primaverile in soggetti provenienti da zone notoriamente infestate da malaria grave, che avevano avuto la prima manifestazione con infezione maligna da praecox; durante i mesi più pericolosi in realtà la pandemia, come avremo occasione di dimostrare, è mista e le zanzare popolano a sciame le contrade infette. Che si manifesti come infezione primitiva la terrana maligna e come recidiva la primaverile, noi ci rendiamo conto pensando al più breve periodo di incubazione del praecox e alla regolare recidività del vivax in primavera.

Il reperto parassitario in sostegno della malaria mista è veramente raro nelle condizioni comuni di osservazione del sangue periferico a scopo diagnostico. Su circa 8000 preparati colorati, da noi esaminati in Macedonia, e dall'esperienza non breve di sangue malarico in sei anni di servizio negli ospedali riuniti di Roma, posso affermare che i preparati di malaria che lasciano riconoscere una infezione mista esistono ma costituiscono una eccezione. La clinica e la parte sperimentale della malaria, mostrano che dove una specie parassitaria si svolge in circolo e dà la febbre, l'altra specie tace: si sviluppa, compare nel circolo e determina le sue conseguenze cliniche quando la prima si mostra esaurita.

Le ragioni nella loro essenza ci sfuggono: non per questo i fatti perdono del loro valore dimostrativo.

Per i parassiti malarici è identica la morfologia del ciclo anofelico. Tale argomento non è decisivo per la unicità dei parassiti malarici. Se anche non si voglia tener conto delle differenze trovate da Bastianelli e da Bignami, che risentono troppo di una analisi minuta, la quale non riesce a trovare differenze sostanziali, quando noi ci troviamo dinanzi a due sporozoit, eguali morfologicamente, ma di cui l'uno, proveniente da praecox, dà sempre origine alla terzana maligna, col noto ciclo asessuato di praecox, e l'altra, proveniente da vivax, dà origine ad una terzana benigna, con parassiti asessuati di specie vivax, *dobbiamo concludere che i nostri mezzi di indagine sono insufficienti per sorprendere quelle differenze che si rivelano nella potenza biologica; nè il fatto è nuovo a chi conosce i grandi rapporti di somiglianza e di analogia nelle forme, specialmente embrionarie, tra esseri non solo di specie affine ma di specie molto differenti.*

Mentre adunque noi abbiamo elementi positivi indiscutibili che ci portano ad ammettere decisamente la pluralità delle specie di parassiti malarici, tutte le obiezioni sono facilmente rischiarate nella loro importanza dalla considerazione dei fatti con le conoscenze moderne ed antiche sulla malaria; tutti i dati in apparente contrasto con tale modo di vedere sono spiegati a sufficienza dalle particolari condizioni di infezione ed epidemiologiche.

La teoria zanzaro-malarica.

Non ha avuto mai smentite nell'epidemiologia di questi ultimi anni: là dove la malaria esisteva, quivi sono state ritrovate le zanzare specifiche; là dove anopheles esistevano senza malaria, questa si è manifestata, se il malarico, fonte d'infezione, è giunto ed è rimasto per qualche tempo nella zona palustre senza malaria. La letteratura di questi ultimi anni abbonda di moniti e di allarmi.

Nel rimpatrio senza precauzioni dei malarici tutti hanno veduto una minaccia per la salute e per l'economia nazionale. Focolai di malaria in zone indenni, sono stati denunciati: in Italia Monti ha rivelato focolai malarici in luoghi finora indenni dell'Italia settentrionale, e trova la causa nel disseminarsi dei soldati malarici ed ex-malarici; Andreotti ha descritto una piccola epidemia familiare, insorta in località anofelica senza malaria, dopo il rimpatrio di un soldato malarico, tornato in licenza di convalescenza; Borgherini cita nelle zone di Padova, di Venezia nuovi focolai di malaria in zone palustri, ma nelle quali da tempo non esisteva più malaria nè endemica nè sporadica.

In Francia le osservazioni si sono moltiplicate: fin dal 1916 Etienne e Jeanselme hanno descritto i primi focolai malarici in zone palustri, ma che si erano da tempo liberate dalla malaria: tale reviviscenza è stata determinata dall'aver alloggiato nelle zone truppe con soldati malarizzati e dal ritorno nelle case di reduci dal fronte, dove avevano contratto la malaria. Le osservazioni si moltiplicano per opera di V. Raymond, di Malloizel e Bonard di Roubaud, di Brulé e Jolivet, di Peju e Cordier.

La forma di malaria denunciata non è sempre la medesima; predomina la terzana benigna, è notato qualche caso di terzana maligna.

In Inghilterra la constatazione è uguale, proviene da parecchie località, preoccupa per le eventuali conseguenze lontane. Focolai nuovi sono denunciati da Biswas, da Firth, da Wilcox. Qualche osservazione come quella di Wilcox si presta in vero a qualche dubbio, che giustamente è sollevato da Newham, poichè si trattava di un soldato che era tornato tre mesi prima da Salonico: vero è che l'anamnesi non ricordava nulla che facesse pensare ad una malaria antica sia pure larvata, ma per le ragioni che in seguito largamente esporremo, il fatto non è sufficiente ad escludere che si potesse trattare di una malaria importata.

Non vi è lavoro pubblicato in Germania ed in Austria in questi ultimi tempi in cui la minaccia della diffusione della malaria non sia a chiare note messa in evidenza: così Mühlens, Weiland, Hoffmann, Schittnhelm e Schlecht.

Stadelmann denunciò fin dal 1916 un focolaio a Berlino, ma come giustamente fece osservare Plehn in due casi si poteva trattare di malarie acquisite parecchi mesi prima senza sintomatologia, malaria a lunga incubazione, come le chiama l'A., trattandosi di soldati che nell'estate precedente erano stati in zona malarica, e solo in uno, che non si era mai mosso da Berlino, si poteva parlare di malaria autoctona.

Nessun dubbio quindi che, in forma sporadica, la malaria ha serpeggiato in tutte le nazioni dopo il ritorno delle truppe malarizzate; per ora però i nuovi focolai si limitano a pochi casi o a piccole epidemie familiari. Per la diffusione endemica della malaria molteplici condizioni favorevoli sono necessarie di cui due almeno indispensabili: la presenza di numerosi malarici e di numerosissime zanzare; l'avvenire ci dirà che cosa

possa il diffondersi di tutto un esercito di malarizzati in zone palustri senza malaria, nei riguardi della endemia.

In questi ultimi anni la capacità a trasmettere l'infezione all'uomo, è stata ben definita su parecchie specie di anopheles. Tutte le relazioni che si occupano della presenza delle varie specie di anopheles in luoghi malarici costituiscono uno studio presuntivo, più che dimostrativo: è doveroso invece ricordare una poderosa ricerca sperimentale eseguita con larghezza di mezzi, da Walker e Barber nelle Filippine. Sono 184 esperimenti, sull'uomo, con l'esame di 1287 zanzare di cui 205 sono state trovate infette. Essi su 100 specie di anopheles hanno potuto assodare che in grado decrescente si trovano infette le seguenti specie: A. febrifer, A. Rossi, A. barbirostris, A. sinensis, A. maculatus.

Un altro lavoro che porta un contributo di controllo al noto e già risolto problema, se sia la zanzara o l'uomo il portatore invernale del parassita malarico, è fornito da Mitzimans che in una zona palustre del Mississipi ha moltiplicato le ricerche sull'uomo e sulle zanzare, in un periodo di tempo che va dal febbraio al giugno. Le zanzare in questo periodo furono trovate nelle case (ibernanti) e nella profondità del bosco. Di 1211 anofeli ibernanti prima del 15 maggio, non fu trovata nessuna zanzara infetta. Di 1184 uomini esaminati il 25 % ha presentato dal febbraio al marzo gameti nel sangue circolante. Le successive ricerche eseguite dall'A. un anno dopo in Alabana su 371 anofeli ibernanti, diedero il medesimo risultato negativo. Il vecchio problema ha avuto dunque ancora un paziente ed importante controllo: *l'uomo è il solo portatore invernale del parassita malarico.*

Incubazione e latenza primitiva.

Ha legami stretti con l'epidemiologia e con la clinica della malaria un problema se non nuovo, rinnovato sulle constatazioni fatte durante la guerra, quello cioè della incubazione della malaria, della malaria primitiva latente, dei portatori di parassiti malarici. Ad evitare confusioni è necessario intendersi sul significato finora attribuito alle parole. *Periodo d'incubazione* della malaria è quel periodo di tempo che corre tra l'inoculazione del parassita e il presentarsi dei fenomeni clinici. *Periodo di latenza* è quel periodo di tempo, esente da manifestazioni cliniche, che intercede tra le prime manifestazioni e le recidive, in soggetti, i quali hanno avuto in passato più o meno remoto sintomi della malattia, siano essi stati larvati, di scarsa entità o nella loro classica tipicità.

Il periodo di incubazione e di latenza sono quindi d'ordinario ben distinti teoricamente e facilmente distinguibili nella pratica clinica corrente: in casi particolari però i due periodi possono confondersi e sono certamente stati confusi da qualche autore: non sempre la malaria esordisce con accessi febbrili imponenti, talora sono piccole elevazioni di temperatura; non sempre gli accessi febbrili si ripetono col ritmo clinico noto, ma si arrestano al primo o ai due primi accessi, i quali non sono riconosciuti e scompaiono facilmente dal ricordo del paziente.

Sull'incubazione della malaria si trovano affermazioni in contrasto nei vari autori; in generale però quelli che affermano essere il periodo di incubazione variabile e potersi protrarre per qualche mese sono imputati, per comune consenso, di avere errato

nella considerazione di tutti gli elementi utili a stabilire la primitività dell'infezione. Perciò l'Ascoli reputa opportuno fissare i tre termini necessari a stabilire il periodo d'incubazione: 1°) sia dimostrata in modo esatto la natura malarica dell'infezione; 2°) sia la malaria dimostrata primitiva; 3°) sia precisato il momento in cui la malaria è stata presa o almeno sia strettamente limitato a pochi giorni il tempo in cui il soggetto ha dimorato in luoghi malarici.

Seguendo tali criteri, l'Ascoli viene alla conclusione, in base ai pochi casi studiati così severamente, che il periodo d'incubazione della malaria è in limiti molto ristretti, e corrisponde presso a poco alle cifre dettate dalle inoculazioni sperimentali per mezzo delle zanzare: da 6 a 12 giorni per la terzana maligna, da 12 a 20 giorni per la terzana benigna, con variazioni dovute probabilmente alla intensità delle inoculazioni, per punture multiple e alle variazioni individuali dei soggetti da esperimento o dei colpiti. In realtà nella maggior parte dei casi di malaria naturalmente contratta, come Mariotti-Bianchi ha potuto constatare tra i soldati, l'ordinaria incubazione è tra i limiti citati o di poco se ne allontana; ma esistono osservazioni, come quella di Bloxall, di casi di malaria scoppiata in un bastimento da guerra dopo 184 giorni (sei mesi) dall'aver lasciato la zona malarica, casi che gli autori tutti citano come isolati e quindi passibili di dubbio e di sospetto.

La guerra ha permesso di moltiplicare osservazioni simili da ogni parte: osservazioni isolate, osservazioni su grande scala come su interi battaglioni e reggimenti. Analizziamo le osservazioni prima di segnare le linee generali del problema e di giungere ad eventuali conclusioni.

Osservazioni personali. — 1° Un soldato di fanteria proveniente da quota 1050 (Macedonia) è inviato all'ospedale e denunziato come affetto da malaria primitiva (terzana benigna) nel mese di marzo 1917. Nella zona eminentemente palustre non esistevano in tale mese casi di malaria primitiva; nella località non vi erano nè abitazioni, nè zanzare (1050 metri di altezza). Il soldato era sbarcato in Macedonia nel settembre 1916, aveva prestato servizio sempre al reggimento, *non era stato mai malato*. Interrogato minutamente, egli risponde con un argomento, che io credo persuasivo: nelle dure fatiche di guerra, in zone assoggettate a furiosi bombardamenti non aveva mai avuto la fortuna del minimo malessere, che gli avesse dato il diritto di chiedere visita medica. Soltanto qualche giorno prima che cominciasse la febbre ha avuto leggero malessere e poi accessi febbrili che iniziavano col brivido, sul principio irregolari, poi a giorni alterni. L'anamnesi dunque era completamente negativa per il periodo di permanenza in Macedonia; in Italia non aveva mai abitato zone malariche, nè aveva mai avuto malattie che potessero lontanamente richiamare l'idea della malaria. L'esame del sangue dimostrava parassiti di *plasmodium vivax* in doppia generazione di cui una più abbondante. L'esame obiettivo faceva rilevare la milza dura ingrandita debordante due dita dall'arco costale, (si era ancora ai primi accessi febbrili).

2° Tenente aviatore. Sbarcato a Salonico nel dicembre 1916 resta in Macedonia fino al novembre 1917. Più volte osservato da me per affezione bronchiale, non ho mai rinvenuto nell'esame generale segni che facessero pensare ad una infezione malarica; sempre apirettico. Rimpatria in ottima salute ed è destinato a Torino. Dopo tre mesi ha il primo attacco febbrile con brivido, l'esame del sangue è positivo per il *plasmodium*

vivax. Ho veduto il paziente dopo i primi accessi febbrili troncati rapidamente colla chinina: aveva tumore di milza duro, debordante un dito dall'arco costale.

In questi due casi adunque, di cui il primo era assoggettato a profilassi chininica il secondo non aveva mai preso un centigrammo di chinina, le manifestazioni cliniche della malaria, apprezzabili dai pazienti, sono scoppiate dopo parecchi mesi dalla contratta infezione. In uno infatti, nel primo, l'ultima residenza era una montagna alta 1050 metri, e la stagione, nella quale il primo accesso era scoppiato, una stagione rigida che non permetteva di pensare nemmeno che esistessero zanzare ibernanti. D'altra parte nella zona non vi era neppure l'ombra di abitazione umana e le tane o le tende mobili dei soldati non si prestavano alla vita invernale delle zanzare. L'infezione doveva dunque essere stata contratta nella stagione malarica dell'anno precedente (dal luglio al novembre); aveva taciuto completamente per 4-5 mesi, poi aveva esploso in tutta la completezza dei sintomi; il grosso tumore di milza, fin dal manifestarsi dei primi segni clinici, deponeva che l'infezione non doveva essere recentissima. Durante tutti questi mesi il paziente era stato un portatore di parassiti malarici senza che nessun disturbo gli permettesse nemmeno di sospettarlo.

Il secondo malato ha una nota sola differente: egli non era assoggettato a profilassi chininica, in tutto il resto presentava le più strette analogie. A questi casi rigorosamente seguiti, potrei aggiungere altre osservazioni numerose; però nella maggior parte si poteva rintracciare il ricordo di qualche malessere, di qualche accesso febbrile fugace, qualche diarrea curata dal medico del corpo con forti dosi di chinina.

Accanto a queste osservazioni mi piace di riportarne altre non meno interessanti. Il dott. Bilke ha avuto occasione di studiare 6 casi di cui almeno 5 possono avere una sicura interpretazione.

Questi cinque casi riguardano soldati, che, nell'anno prima, erano stati in zona malarica, che non avevano avuto mai febbre, nè altra malattia, tranne uno che aveva sofferto di dissenteria in Galizia: in tutti scoppia l'infezione febbrile prima irregolare poi tipicamente regolare (in uno solo è cominciata come terzana classica) nella primavera dell'anno successivo. L'esame del sangue positivo per il plasmodium vivax. È escluso, sia per la stagione, sia perchè abitanti, nel momento dello scoppio della febbre, zone indenni, la possibilità di una infezione sul luogo. L'A. pensa ad una lunga incubazione della malaria, se pur non si nasconde la possibilità che le prime manifestazioni della malaria siano passate inosservate.

Ma le osservazioni si sono moltiplicate: grosse percentuali in battaglioni, che nell'autunno avevano agito in luoghi malarici, dando una percentuale di malati relativamente scarsa, si ammalano, nella primavera successiva, mentre trovansi in zone indenni, di malaria microscopicamente controllata. Inchieste diligenti negano che accessi febbrili si siano prima manifestati (Arnsperger, Stadelmann, Mosse, Werner, Muhlens, Ziemann). Le osservazioni sono distinte in individui che provenivano da zone nelle quali era praticata la profilassi chininica ed in individui che non avevano mai preso del chinino.

Alcuni autori (Arnsperger, Böhme, Alexander) danno una certa importanza al luogo di provenienza. Essi hanno fatto l'osservazione che tali malarici provenivano quasi tutti da luoghi di malaria lieve come dalla Volinia per es. Alexander su 71 malarici che si ammalarono di terzana in luogo indenne fra il marzo ed il 15 giugno, trova

3 recidivi e 41 clinicamente primitivi. I pazienti avevano passato l'estate precedente in Volinia ed in Galizia. I malati clinicamente primitivi, erano convinti di non avere avuto mai una simile malattia, anzi affermavano che durante le due estate precedenti non avevano avuto mai febbre, non erano stati mai malati, non si erano mai fatti visitare dal medico.

Plehn ha in ripetute occasioni manifestato l'opinione che l'incubazione della malaria può essere lunghissima.

In base ad osservazioni personali Schittenhelm e Schlecht parlano di « gente, che, senza essere stata mai ammalata di malaria, ospita nel suo sangue e nei suoi organi interni plasmodi della malaria »; Weiland annovera tra gli elementi di pericolo per la diffusione della malaria, oltre ai malati in atto e latenti, i portatori di plasmodi che non hanno mai avuto i segni dell'infezione malarica; egli anzi trova che, tra i malati di malaria, coloro che per lungo tempo sono stati portatori di plasmodi senza essere stati malarici; raggiunge la cifra considerevole del 13,1 %. Böhne così si esprime: « non si può dubitare che la maggioranza delle persone, che si sono ammalate qui, avevano già in sé una infezione latente, che portavano dall'ovest, e che soltanto nei mesi seguenti si era sviluppata sotto l'azione della stagione estiva ».

Su 768 casi Böhme, che ha studiato l'argomento in un ospedale specializzato per malarici, ne trova 497 che erano stati fino all'autunno e fino all'inverno in luoghi malarici, ma non avevano avuto mai malaria o una sintomatologia che ad essa facesse pensare. Una parte proveniva da luoghi dove era praticata la profilassi chininica, ma la maggior parte proveniva dalla Russia, dove non aveva eseguita nessuna profilassi chininica. La malaria adunque in essi, senza una ragione apprezzabile, aveva dato i primi segni molti mesi dopo, dacché l'infezione esisteva. Alexander scrive che esistono individui i quali, senza profilassi, non si ammalano dopo l'infezione, ma portano in sé per mesi intieri i plasmodi, per essere colpiti apparentemente all'improvviso, in una qualsiasi occasione (strapazzo, ferite, viaggi in treno ecc.).

È decisivo ricordare a questo proposito ricerche le quali equivalgono alla dimostrazione sicura delle verità contenute in queste constatazioni cliniche. Da varie parti sono state fatte *indagini sul sangue di abitatori di luoghi palustri*, in perfetta salute, per vedere se eventualmente essi albergassero parassiti. Ricordo tra le tante ricerche alcune che riguardano percentuali di portatori sani di parassiti malarici. Il dott. Ghiron, in un lavoro di prossima pubblicazione, ricorda che nella base navale di Vallona ha avuto occasione di esaminare qualche centinaio di marinai sani che erano rimasti per molto tempo nella zona: egli è stato sorpreso di trovare nel 50 % almeno parassiti malarici sia sotto forma di gameti, sia sotto forma di schizonti. Il controllo della temperatura non rivelava elevazioni febbrili, però la milza era per lo più ingrandita. Naturalmente nel passato di questi soggetti non era ricordata nessuna manifestazione malarica ed il fatto è degno di nota e di fede, trattandosi di marinai di una base navale che potevano, anche durante il periodo più faticoso della guerra, essere facili autoosservatori con tutte le possibili comodità di cura per le piccole indisposizioni.

Garin in Macedonia ha fatto le medesime osservazioni: egli avrebbe trovato che nel 60-80 % degli individui sani e che mai erano stati malarici, si potevano dimostrare, se pur con una certa difficoltà, per la scarsezza di essi, gameti e più raramente plasmodi allo stato di schizonti. Alport in Macedonia ha potuto riconoscere come portatori di

parassiti individui che non avevano avuto segni clinici di malaria di nessuna specie. Anche Gardère e Vayano avevano fatto le medesime constatazioni, tanto che Garin conclude che individui possono essere infettati di malaria, e rimanere perfettamente sani per un periodo di tempo indefinito, finchè estranee condizioni determinino un attacco di febbre come la fatica muscolare, l'esposizione al sole, ferite, operazioni chirurgiche ecc. Bass del resto fin dal 1915 affermava: « si trovano spesso persone le quali non sono state mai malariche, ed hanno parassiti nel sangue, in questi portatori sani i segni della malattia possono sorgere in particolari condizioni ».

Un elemento epidemiologico che viene a conferma delle osservazioni cliniche e delle ricerche di laboratorio, nei sani è dato dallo scoppio improvviso, in grande numero di soggetti, della malaria, in occasione di marce forzate, di operazioni militari, di spostamenti di truppe, specialmente se compiute durante acquazzoni. Noi, come gli austriaci in Albania, abbiamo dovuto sospendere le operazioni per lo scoppio di gravi endemie durante le operazioni militari, quantunque esse si svolgessero sulle montagne; ma le truppe impegnate provenivano ed avevano abitato la zona paludosa.

Vero è che una parte era costituita da malarici curati, che recidivavano, come è noto, più facilmente in occasioni propizie; ma una buona parte era data da malarici con tutta l'apparenza di primitività: con ogni verosimiglianza essi ospitavano da tempo i parassiti malarici, sebbene fossero apparentemente sani; l'infezione esistente riusciva, in condizioni favorevoli, ad esplodere.

Questi i punti fondamentali e capitali: *osservazioni cliniche rigorose, constatazioni microscopiche e fatti epidemiologici*, provano che in zone malariche oltre ai malati, oltre ai curati in periodo di latenza, esistono soggetti che ospitano parassiti malarici, i quali, in determinate occasioni, possono divenire dei malati, con tutte le manifestazioni di una malattia, in apparenza primitiva. Questi individui sono stati chiamati: *portatori sani* di parassiti malarici, da alcuni; altri ha pensato che si tratti di *una lunga incubazione della malattia*, e che, sebbene manchi la febbre o un disturbo equivalente, il soggetto deve essere considerato come un malato in imminenza di accesso; altri infine pensa che si tratti sempre di *periodi di latenza in malarie larvate*, le quali, dopo i primi disturbi non riconosciuti, attraversano un lungo periodo, in cui la malattia dorme, salvo a risvegliarsi nell'occasione buona, che in generale si presenta nella stagione favorevole alle recidive.

Le cifre elevate di coloro i quali hanno trovato, in più che la metà degli abitatori sani di zone malariche, parassiti, sono sospette di essere il risultato di ricerche eseguite in speciali ambienti o senza rigorose indagini anamnestiche, che rivelassero piccoli avvenimenti interpretabili come equivalenti malarici. Per lo più infatti la maggior parte di coloro, i quali hanno lungamente soggiornato in zone palustri, indenne da malaria si mantiene, quando ritorna in zone salubri, se nei luoghi malarici non ebbe manifestazioni della malattia. Ma pensare che le cifre siano esagerate è certo lontano dal negare i fatti: a me sembra che per affermare i fatti bastano pochi casi bene studiati, pochi esami di sangue in gente non sospetta; i casi da noi studiati, e quelli del dottor Bilke sono dati che resistono alla critica; le constatazioni del Garin, di Alport, di Ghiron, eseguite anche su ufficiali, sono la conferma microscopica dell'osservazione clinica. Si può affermare con sicurezza che non tutti coloro i quali sono infettati naturalmente con plasmodi della malaria, divengono malati dopo un classico periodo di incubazione;

esistono persone che possono a lungo albergare plasmodi senza essere stati, nè essere manifestamente malati. È difficile per ora, in base ai dati che si possiedono, parlare di percentuali; tutto fa credere però che i casi devono essere tutt'altro che rari.

Sono essi da considerare come *portatori sani*, o come *malati in incubazione*, o come *malati in periodo di latenza*?

La domanda non è oziosa, se si pensa al valore biologico del fatto e al valore sociale della questione. Anche a proposito delle infezioni batteriche, che ci hanno rivelato l'importanza dei portatori di germi (colera, tifo ecc.), la questione se i portatori siano dei soggetti completamente sani, o soggetti che hanno reagito in maniera particolare ed incompleta alla presenza dei germi patogeni nel loro organismo, non è del tutto risolta: qualcuno pensa che il portatore diverrà un ammalato o lo è stato ed in favore porta le reazioni immunitarie o da infezione che si possono scoprire nei liquidi organici del soggetto; altri credono che vi possono essere, accanto a malati abortivi, malati guariti, malati in incubazione, soggetti nei quali il germe patogeno vive, pur avendo tutte le proprietà apprezzabili dei germi patogeni, da puro saprofita.

Nella malaria noi abbiamo dei mezzi risolutivi, più che nelle altre infezioni, per la giusta considerazione del significato biologico del portatore di germi. Noi sappiamo che là dove la malattia si svolge, si trovano, se anche la febbre manca, a scadenza di tempo variabile, il tumore di milza e l'anemia, caratteristiche morfologiche del sangue, così come vediamo il tumore di milza, l'anemia, la sindrome leucocitaria, persistere nei malati, nei quali, dopo la cura, la malattia diviene latente, ma non è spenta: spariscono anche considerevoli tumori di milza e si ricostituisce la crasi del sangue quando l'infezione è spenta. Se la presenza di plasmodi nel sangue si accompagna a tumefazione della milza, di cui non è apprezzabile altra causa eventuale, se si associa ad alterazioni della crasi sanguigna e a mononucleosi, che, come si sa fin dalle classiche ricerche di Bastianelli, è un reperto quasi costante della malaria, non si può più parlare di portatore sano. Se invece questi segni, che hanno carattere di maggiore costanza, mancano, come manca qualunque altra espressione di malattia, allora si potrà anche parlare di portatori sani.

In realtà molti autori, i quali definiscono questi soggetti come portatori sani, non accennano nemmeno all'esame obbiettivo accurato degli individui esaminati; Ghiron parla di frequenti tumori di milza nei marinai e li attribuisce a cause diverse dalla malaria come la sifilide ecc. Nei miei casi, all'inizio della malattia, esisteva già un tumore di milza tale, da indurre a pensare che esso non fosse sorto di recente, ma che fosse aumentato lentamente, forse dal momento in cui l'infezione qualche mese prima era penetrata nell'organismo. Accanto alle mie osservazioni ricordo quelle di Porak, che compì le sue nelle Macedonia, il quale accenna a *poussées* di tumore di milza senza febbre, ma con plasmodi nel sangue, in malati, che non hanno la storia del malarico.

Per quel che è dato di giudicare dalla mia esperienza e dalle scarse notizie, che offrono coloro che dell'argomento si sono occupati, sono indotto a pensare che i portatori di parassiti malarici non siano da considerare come portatori sani. Essi, sebbene manchino delle manifestazioni classiche della malattia, ne hanno l'obbiettività che denota i danni causati dall'infezione. Quando delle generazioni parassitarie si svolgono

in circolo, distruggono una parte, sia pur piccola, di corpuscoli rossi, determinano col noto meccanismo il tumor di milza, *quel soggetto è biologicamente un malato*.

Può esser considerato il periodo, in cui all'infezione non corrisponde la febbre o le sindromi note della malattia, come un periodo abnormemente lungo d'incubazione della malaria?

Se noi dovessimo fermarci alla comune definizione dell'incubazione, questo periodo potrebbe rientrare in tale considerazione. Ma bisognerebbe pensare pure che malattia significhi una sindrome sempre apprezzabile al paziente e che, senza questa sindrome, noi non abbiamo il diritto di parlare di malattia.

Se una endocardite decorre subdolamente e resta ignorata al paziente fino allo iniziarsi della sindrome di scompenso, il medico ha ben il diritto di pensare che l'endocardite non ha avuto un lungo abnorme periodo di incubazione, ma che la malattia fino allora è passata inosservata. Al medico sarà sufficiente constatare l'ingrandimento del cuore, un fegato da stasi, ecc. per concludere che la malattia ha senz'altro avuto un inizio molto più lontano di quello che il paziente non sappia confessare. Nella malaria noi abbiamo l'esponente della malattia nel tumore di milza, essa fin dalla prima manifestazione, apparentemente primitiva, è già ingrandita da autorizzare a pensare che la malattia da tempo se pur latente esisteva come processo patologico.

Il malarico si comporta in tali casi come un malato in periodo di latenza; può l'accesso febbrile insorgere per una delle note occasioni provocatrici, insorge d'ordinario la recidiva nella stagione propizia alle recidive preepidemiche; come un malarico in periodo di lunga latenza si comporta il paziente nei rispetti dei danni dell'infezione, che sono subdoli e lentissimi. Se ne differenzia solo per il fatto che è mancata, per quante indagini si facciano, l'espressione clinica primitiva dell'infezione malarica. Essi sono in verità dei falsi primitivi nei rispetti dell'infezione, sono dei malarici latenti, nei quali questa latenza si presenta non dopo un periodo clinico di malattia, ma primitivamente.

Nelle osservazioni di parecchi autori lo scoppio tardivo dell'infezione mostra infatti nel tumulto dei fenomeni generali e nel carattere della febbre il quadro della malattia di prima invasione.

La figura di questo malato è dunque molto complessa: egli in generale non è un portatore sano, non è un malarico primitivo, non è un recidivo, ma appartiene alla categoria dei *malarici che la latenza hanno come carattere primitivo e non secondario*; noi li chiameremo per non apportare confusioni di linguaggio, e per definire esattamente la figura del malato, *malarici latenti primitivi*, categoria messa già nella sua giusta luce dall'Ascoli, e che nel periodo di guerra ha assunto una inaspettata importanza numerica.

Quali le ragioni della latenza primitiva della malaria? — Dalle nozioni precise che a noi ha fornito la malaria sperimentale sappiamo che condizione indispensabile per l'accesso febbrile è che nelle sue generazioni il parassita asessuato raggiunga una determinata massa numerica. Nei malarici con lunga latenza primitiva gli studi sul sangue rivelano scarsi parassitari e gameti anche essi scarsi a tal punto da richiedere lunghi esami, con tecniche particolari.

Noi non conosciamo la ragione per la quale tali stipiti parassitari non raggiungano, entro il termine dell'ordinaria incubazione, la massa necessaria a produrre l'accesso malarico.

Nè il parassita in sè, nè l'organismo colpito, sono la chiave utile per una spiegazione: il parassita diviene rigoglioso nello stesso soggetto per una causa comune come il sopravvenire della primavera. Qualcuno ha voluto attribuire la lunga latenza primitiva *alla chinina somministrata a scopo profilattico*. Le prime osservazioni infatti furono fatte su soldati assoggettati a profilassi chininica e si credette che le piccole dosi del rimedio, mentre non erano capaci di impedire l'attecchimento del parassita, agivano invece riducendo il numero dei parassiti e quindi sopprimendo il sintoma febbre. (Ziemann, Weiland etc.). il fatto può avvenire e lo si vede spesso nelle latenze secondarie, somministrando piccole dosi di chinina sotto forma per es. di mistura Baccelli. Ma le osservazioni si sono estese a soggetti i quali non avevano preso mai chinica (Böhme, Alexander, Pontano etc.), chè anzi secondo l'osservazione di Alexander nel confronto erano molto più numerosi i malarici con latenza primitiva, provenienti da luoghi di malaria leggera, in cui non era stata praticata profilassi chininica, che non quelli provenienti da luoghi di malaria grave, dove era stata la regola la profilassi chininica.

Böhme pensa che tali soggetti si siano infettati in una stagione non utile allo sviluppo rigoglioso del parassita. Si avrebbe in seguito lo scoppio della malattia al momento propizio. La supposizione di Böhme può essere utile per quelle malarie contratte sul finire della stagione malarica o per il sopravvenire precoce dell'inverno, ma essa non ci rende conto di quei casi in cui l'accesso scoppia nell'inverno per una causa qualsiasi, delle così dette provocatrici, e non attende la stagione propizia al rigoglio dei parassiti.

L'esame dei fattori più importanti chiamati in causa, non ci dà la chiave esplicativa del fenomeno: forse molti fattori assieme, vitalità del parassita, profilassi chininica, stagione, condizioni peculiari del soggetto inoculato, volta a volta, possono determinare la latenza primitiva. Noi, in attesa che gli elementi fondamentali per un giudizio causale siano più profondamente studiati, possiamo però affermare che esistono individui i quali albergano parassiti malarici per lungo tempo, senza avere avuto mai manifestazioni cliniche sensibili della malattia: essi devono essere annoverati fra i malarici con latenza primitiva.

L'unità clinica della malaria.

Da numerosi autori sono state attribuite caratteristiche particolari ad epidemie malariche studiate durante la guerra. Cito qualche osservazione: Jeanselme afferma che la malaria d'Oriente è una infezione delle più ribelli, che resiste lunghi mesi ai mezzi terapeutici più energici; Wurtz, pur riconoscendo che la malaria è una malattia che suole recidivare, dice che la malaria macedone presenta una resistenza molto ostinata alla chinina, tanto che, sfiduciato sull'azione del rimedio, spera ne sia trovato un altro per combattere l'infezione. Labbè è impressionato anche egli più che delle forme gravi e perniciose, delle forme resistenti e ribelli alla terapia; Bonygues invece si mostra preoccupato delle forme cliniche gravi accanto alle chinino-resistenti associate ad albuminuria; De Kerdrel e Carnot qualificano la malaria macedone come malattia tropicale per la sua intensità, presso che alle medesime conclusioni giungono Armand Delille, Paiseau e Lemaire.

Laveran e Marchoux invece affermano che la malaria macedone in nulla differisce dalle forme classiche, neanche nella resistenza alla chinina e nella recidività. Se i termini imposti alla mia relazione non mi obbligassero ad una stretta brevità, potrei dimostrare con lucida chiarezza di particolari, quanta verità è contenuta nelle affermazioni di due conoscitori dell'argomento quali sono il Laveran ed il Marchoux; stimo tuttavia utile ricordare il decorso generale, i reperti microscopici, le forme cliniche vedute durante 17 mesi di permanenza in Macedonia, per giustificare l'affermazione che nessuna differenza clinica esiste tra la malaria che si osserva in oriente e quella che è stata descritta dai nostri autori del 700 e che si può vedere nelle nostre paludi ai giorni nostri.

Nelle curve della endemia avuta nel nostro, come nei corpi di spedizione alleati, si vede che *la endemia si inizia nel giugno ed infierisce durante il periodo estivo, si prolunga nei primi periodi autunnali, e cessa completamente nell'inverno e nella primavera, epoca nella quale uno scarso numero di forme recidive rappresentano l'anello di congiunzione tra l'una e l'altra annata epidemica: epidemiologicamente adunque è malaria di climi temperati e non tropicali*, come troppe volte è stato affermato. (Tav. I.)

Da una seconda grafica, in cui la totalità dei malarici è distinta in primitivi e recidivi, risulta che l'epidemia di malaria è *costituita da un periodo invernale-primaverile fatto di recidive, da un periodo estivo-autunnale in cui le recidive sono in scarso numero di fronte alle primitive che danno il massimo contributo*. Neanche da questo punto di vista adunque si distingue la malaria d'oriente dalla malaria che si trova descritta in tutte le regioni bagnate dal Mediterraneo. (Tav. II).

V'ha di più: se l'epidemia si segue con diligenza e col controllo microscopico, non solo dei casi gravi, ma di tutti i casi occorsi durante l'annata epidemica, si possono avere le reali percentuali delle forme lievi benigne e delle terzane maligne, mettendosi al sicuro da errori dovuti a percentuali parziali o ad impressioni del momento quali si possono avere in determinati mesi dell'anno.

Tale analisi a noi è stata possibile mercè una organizzazione nel nostro corpo di spedizione rigorosa delle denunce e mercè un accertamento obbligatorio microscopico di tutti i casi sospetti o anche clinicamente sicuri.

La terzana benigna da plasmodium vivax nella endemia di Macedonia ha il suo massimo nel mese di agosto, il minimo nei mesi di gennaio-febbraio; la terzana maligna, data dal plasmodium praecox ha il suo massimo nel mese di settembre, il minimo nei mesi di febbraio-marzo. Anticipa cioè il vivax, ritarda il praecox; il primo ha una prevalenza estiva, il secondo ha una prevalenza estivo-autunnale. Nell'ottobre le due curve epidemiche si toccano e l'epidemia è fatta a parti eguali di praecox e di vivax. In tutto il corso epidemico annuale la terzana da pl. vivax mantiene il suo netto predominio numerico nella totalità della endemia. Su 6287 malarici dell'anno epidemico 917-918, 4492 erano malati con vivax, 1582 con praecox, 19 con pl. malariae, 194 erano malarici clinicamente sicuri ma non accertati microscopicamente. Nelle percentuali troviamo 71,45 % di vivax, 25,16 % di praecox-0,50 di pl. malariae e 3,10 di forme indeterminate. Se anche le forme indeterminate, come è facilmente supponibile, fossero tutte di praecox, poichè la gravità dei casi non ha atteso l'accertamento microscopico, noi avremmo il 28 % sulla totalità della endemia costituito da pl. praecox. (Tav. III).

TAVOLA I.

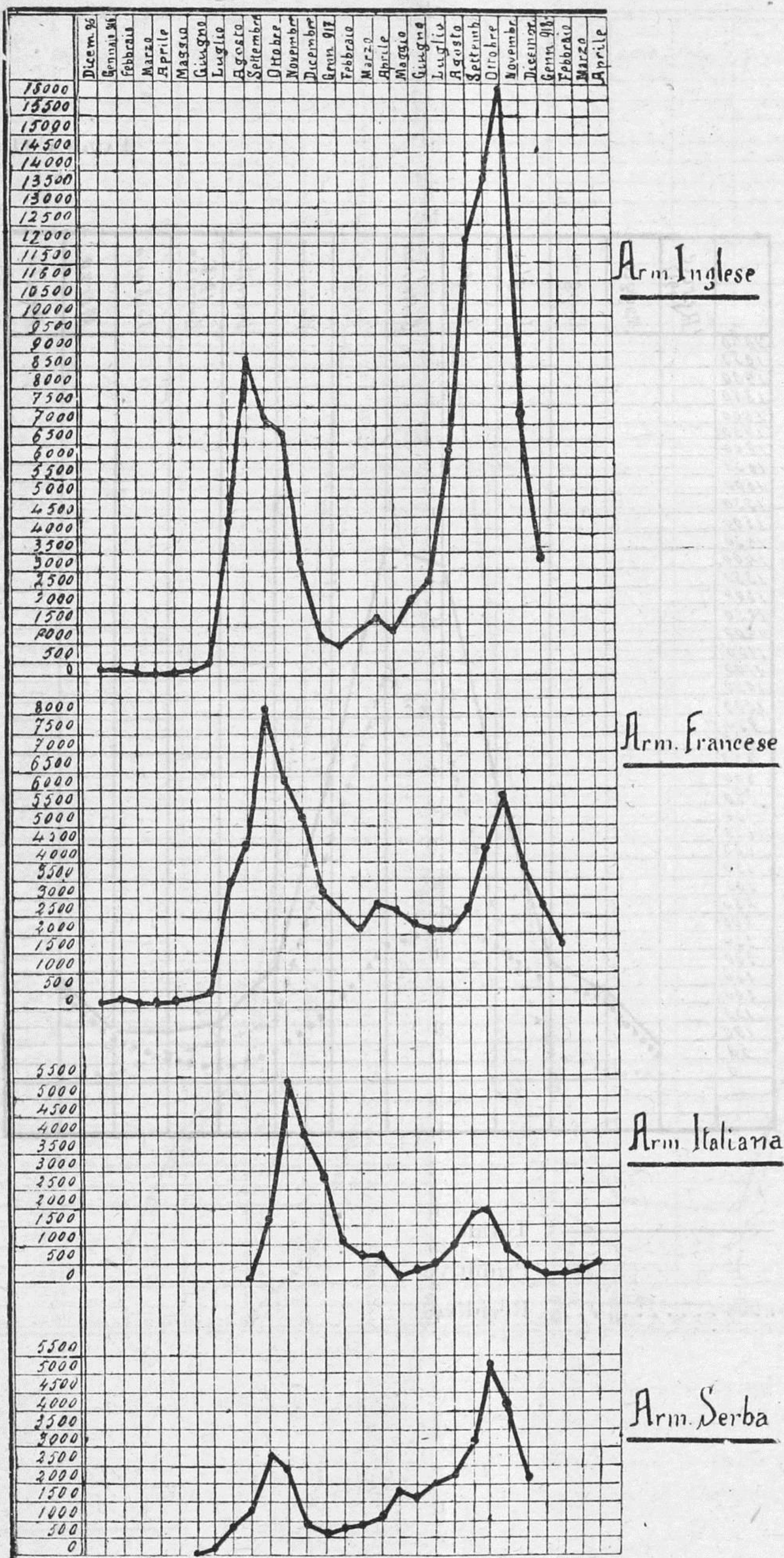
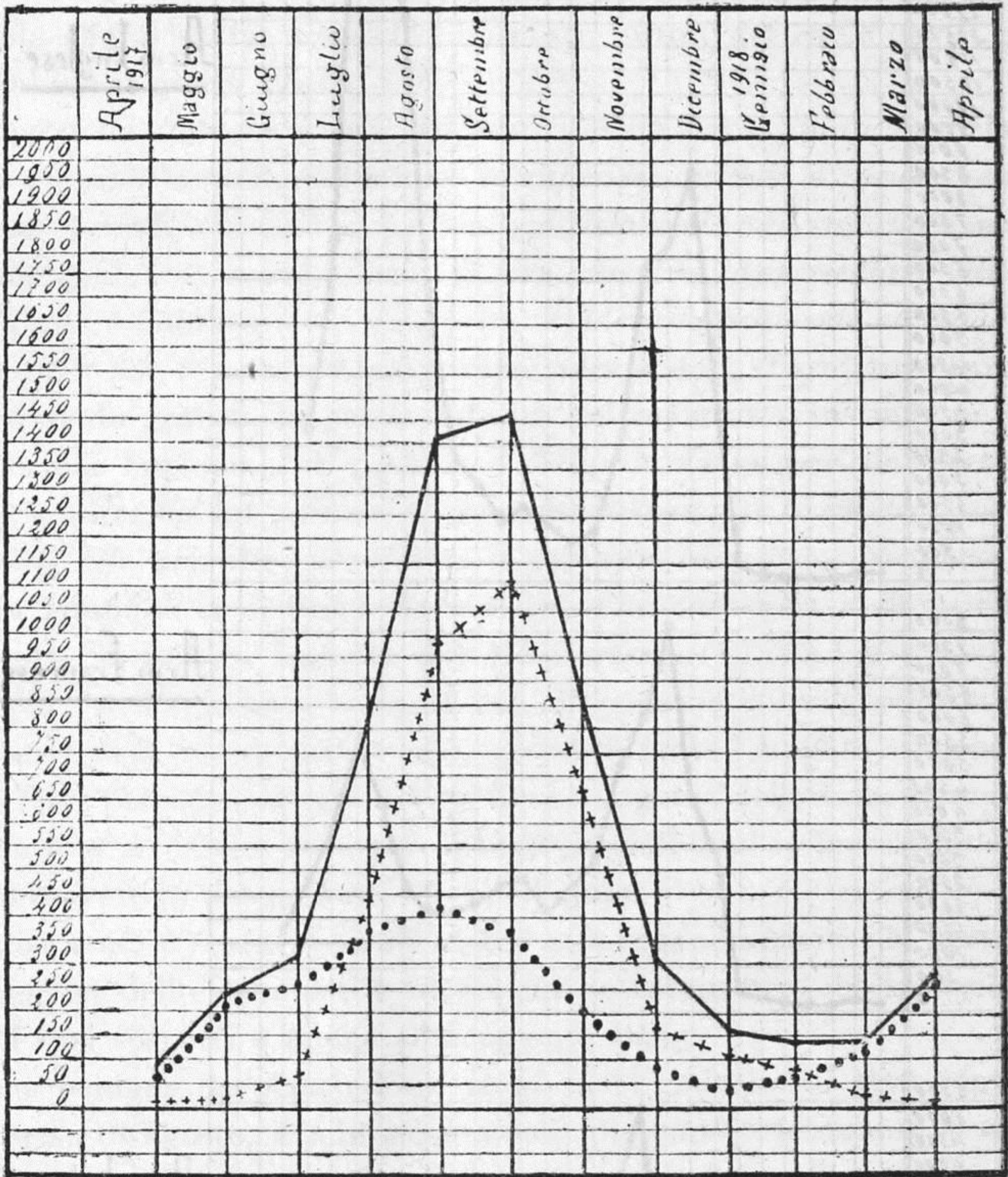
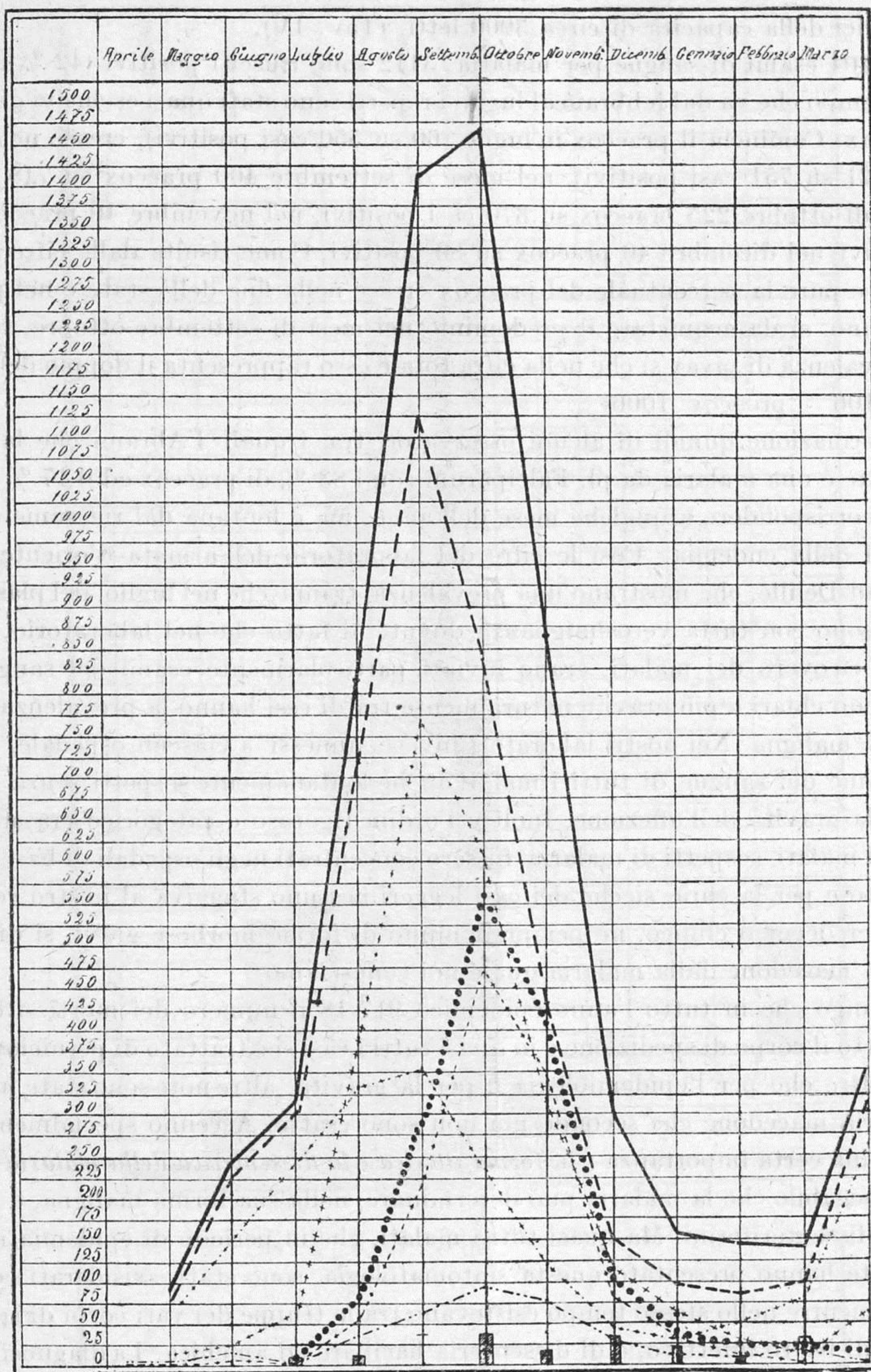


TAVOLA II.



———— Totale
+ + + + + Primitive
..... Recidive

TAVOLA III.



— — — — — Terzana benigna } + + + + + primitive
 } + . + . + . + . + . + . recidive
 Id. maligna } — — + — — + — — + primitive
 } .. — .. — .. — .. — .. — .. recidive
 ————— Totale malarici
 [|||||] Forme indeterminate

A parziale controllo di queste cifre totali, posso portare i risultati ottenuti in uno dei laboratori, nel laboratorio cioè da me diretto, annesso ad un grande ricovero per malarici della capacità di circa 3000 letti. (Tav. IV).

Su 7404 esami di sangue per malaria, 3112 sono riusciti positivi (42 %). Nel periodo di tempo che va dal febbraio al luglio i reperti sono stati quasi esclusivi di *plasmodium vivax*. Comincia il *praecox* in luglio (60 su 550 casi positivi), cresce nel mese di agosto (221 su 751 casi positivi), nel mese di settembre 400 *praecox* su 748 positivi, nel mese di ottobre 225 *praecox* su 370 casi positivi, nel novembre 40 *praecox* su 97 casi positivi, nel dicembre 40 *praecox* su 80 positivi. Come risulta dalle cifre della tabella IV se pure la percentuale del *praecox* cresce nella fine dell'estate e nel principio dell'autunno, sì da acquistare il predominio nei mesi di settembre-ottobre, resta una netta prevalenza di *vivax* sì che nella cifra totale esso rappresenta il doppio del *praecox* (*vivax* 2106 - *praecox* 1006).

L'affermazione quindi di alcuni osservatori tra i quali l'Abrami che la malaria dell'Oriente è una malaria da pl. *Falciparum* con l'83 % di *praecox* ed il 17 % di *vivax* può solo corrispondere a qualche mese dell'anno, ma è lontana dal riassumere le vere condizioni della endemia. Così le cifre del laboratorio dell'armata d'oriente, riferite da Armand Delille, che mostrano una prevalenza, tranne che nel luglio, del *plasmodium praecox*, sono con tutta verosimiglianza dovute al fatto che nel laboratorio, istituito lungi dal ricovero dei malati, erano inviati particolarmente esami del sangue per i malati meno chiari e più gravi e naturalmente tra di essi hanno la prevalenza i malati di *terzana maligna*. Nei nostri laboratori invece, annessi a ciascun ospedale, si praticava l'esame del sangue di tutti i malati anche lontanamente sospetti senza riguardo alcuno alla gravità dell'affezione. Inoltre l'ordine rigoroso e categorico era stato dato che tutti i malati sospetti di malaria fossero concentrati negli ospedali di base per l'accertamento e per la cura, sicchè dei casi leggeri nessuno sfuggiva al nostro controllo:

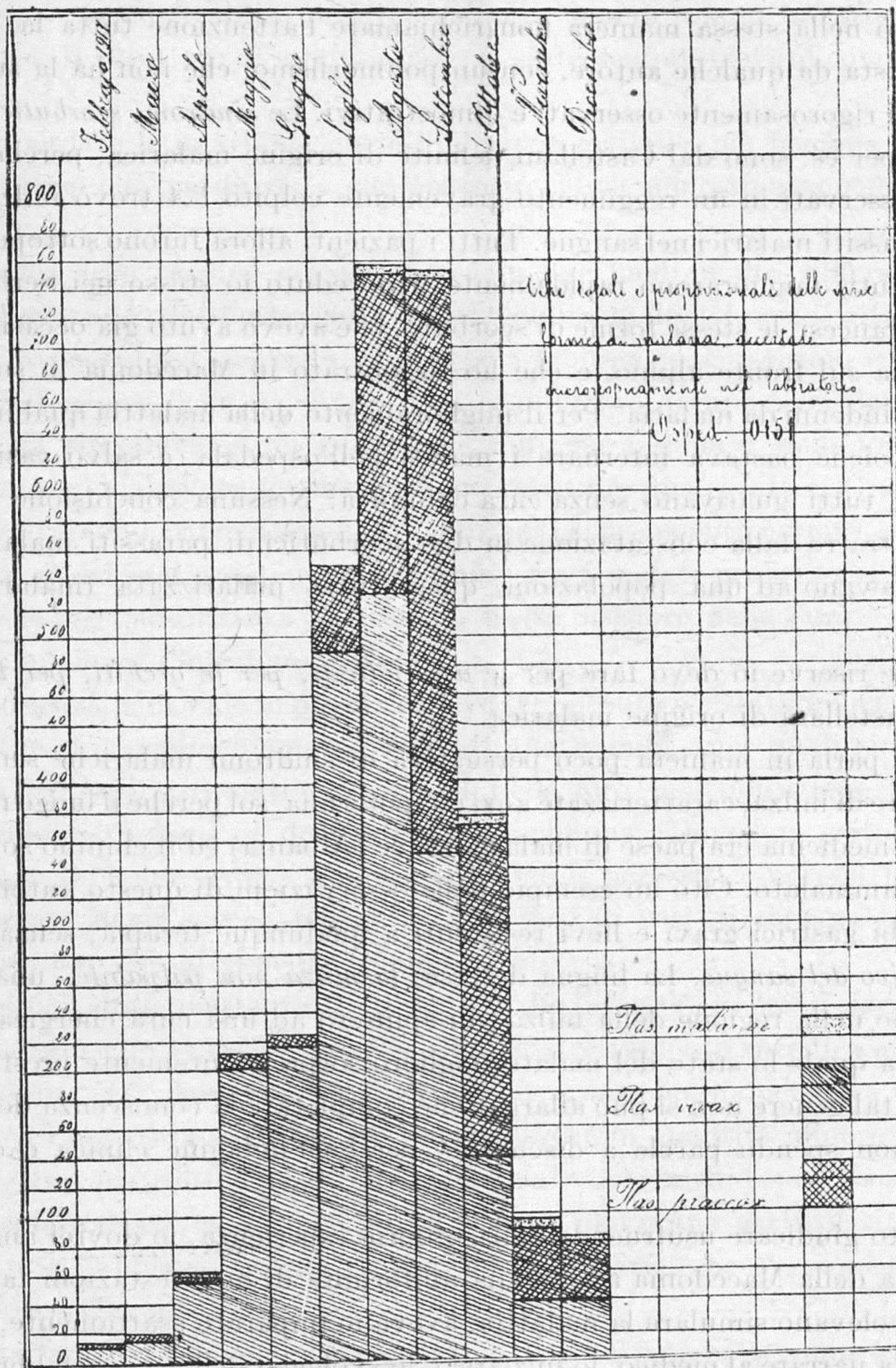
Nè per decorso clinico, nè per predominio di forme morbose gravi, si differenzia la malaria macedone dalla malaria quale noi conosciamo.

Aggiungo che in tutto l'anno epidemico 917-18 il numero dei morti si è ridotto a 12 in tutto il corpo di spedizione e in quasi tutti i casi si è trattato di perniciose algide.

Ma oltre che per l'epidemiologia e per la gravità, altre note sono state attribuite alla malaria macedone che secondo noi non sono esatte. Accenno specialmente a due rilievi di una certa importanza: la *forma itterica* e la *dissenterica della malaria*.

È innegabile che la malaria può determinare, nella sua forma maligna, e l'ittero e sindromi dissenteriformi. Ma quasi tutti i malati, che in periodo di epidemia malarica, nell'Oriente hanno presentato questa sintomatologia, sono stati considerati come puri malarici, mentre nello stesso tempo esistevano tra le truppe dei vari corpi di spedizione epidemie di ittero infettivo, e di dissenteria bacillare ed amebica. La diagnosi differenziale non è stata tenuta nel dovuto conto. Non raramente io ho potuto vedere *terzane primaverili* con forme dissenteriche, o con ittero del tipo dell'ittero infettivo; la cura chininica, specialmente se associata alla comune terapia ospedaliera dava buoni risultati e questo era stimato un fatto risolutivo per la diagnosi di malaria. Falconer ed Anderson hanno esaminato a Salonico molti malarici; essi distinguono un tipo di malaria col nome di *dissenterica* e confessano che nella maggior parte dei casi sono stati isolati germi del gruppo dissenterico, oppure hanno rinvenuto amebe patogene ed altri protozoi.

TAVOLA IV.



Totale exam.	66	Positivi	10
"	59	"	14
"	172	"	56
"	624	"	212
"	447	"	224
"	1008	"	550
"	1306	"	751
"	1418	"	748
"	1895	"	370
"	268	"	97
"	141	"	80

È per lo meno non esatto parlare di una forma dissenterica della malaria, quando la dissenteria è determinata da bacilli dissenterici o da *amoebaa hystolitica*.

Non può nella stessa maniera non richiamare l'attenzione tutta la clinica della malaria esposta da qualche autore, con un polimorfismo, che non ha la sua giustificazione in fatti rigorosamente osservati e dimostrativi. Le *sindromi scorbutiche* osservate tra i Serbi, per es. sono dal Castellani definite di origine malarica, perchè in due casi fra i tanti osservati in un reggimento gravemente colpito l'A trovò milza ingrandita e dura e parassiti malarici nel sangue. Tutti i pazienti allora furono sottoposti alla cura chininica e tutti migliorarono rapidamente. Ho veduto io stesso nei Serbi, ricoverati in ospedali francesi, le stesse forme di scorbutico, che avevo avuto già occasione di osservare in Italia sul fronte alpino, e che ho riscontrato in Macedonia in soldati nostri, sicuramente indenni da malaria. Per il miglioramento della malattia qualunque terapia era buona, poichè bastava internare i malati nell'ospedale, e salvo casi eccezionalmente gravi, tutti guarivano senza cura chininica. Nessuna conclusione etiologica si ha diritto di trarre dalla constatazione in due scorbutici di parassiti malarici, quando essi appartenevano ad una popolazione quasi tutta malarizzata (malariae croniche, latenti, ecc.).

Le stesse riserve io devo fare per le *appendiciti*, per le *orchiti*, per le *colecistiti*, secondo il Castellani di origine malarica.

Lehotay parla in maniera poco persuasiva di sindromi malariche senza parassiti e senza tumore di milza, caratterizzate anzi da ipotermia, sol perchè il luogo nel quale egli esercitava la medicina era paese di malaria grave (Albania) ed il chinino somministrato migliorava l'ammalato. Cito un esempio delle osservazioni di questo autore: « osservai anche disturbi gastrici gravi e lievi resistenti a qualunque terapia, senza *febbre*, con *reperito negativo del sangue*. La lingua detersa, *la milza non palpabile*, una sensazione di oppressione nella regione della milza mi spinsero ad una cura energica di chinina, in seguito alla quale lo stato del malato migliorò sorprendentemente presto ». Con osservazioni di tal genere non si può allargare nè completare la conoscenza delle sindromi malariche: non spendo parole a discuterle, perchè l'indagine clinica è chiaramente difettosa.

Se è lecito giudicare usufruendo della propria esperienza, io dovrei anzi affermare che la malaria della Macedonia aveva una uniformità di manifestazioni tale, che i soldati, i quali volevano simulare la malattia, avevano imparato esattamente, quasi come una soriella da narrare al medico, lo iniziarsi e lo svolgersi dell'accesso febbrile, al quale tante volte essi stessi avevano assistito.

Tra le forme perniciose ho osservato come più frequenti le algide, le comatose, le deliranti, la subcontinua tifoidea. Le forme classiche di terzana benigna e di terzana maligna invece predominavano con tutte le caratteristiche note.

Diligentemente osservando i malati si poteva scorgere che la malarizzazione delle truppe era molto diffusa e che molte altre malattie si svolgevano sul terreno malarico (così la polmonite, il tifo, la dissenteria, ecc.).

Due caratteristiche infine sono state attribuite alla malaria macedone: *la recidività e la resistenza alla chinina*. La recidività è invero una delle caratteristiche della infezione malarica, come lo è della sifilide, della dissenteria amebica, delle malattie in generale protozoarie, anche in quelle che hanno rimedi specifici.

La febbre malarica era chiamata dagli antichi *febbre recidivante*, per l'esistenza talora esasperante delle recidive. Nelle zone infestate dalla malaria, siano essi climi temperati, siano essi tropicali, le recidive ostinate hanno sempre caratterizzato l'infezione malarica. Il carattere di gravità non è stato sempre trovato compagno della recidività.

Basterà ricordare la quartana, che è l'infezione malarica più benigna, nei rispetti dei danni che essa può produrre, e che spesso recidiva più ostinatamente che non la terzana maligna.

La *resistenza della chinina* è stata intesa in due modi molto differenti: alcuni parlano di resistenza al rimedio, perchè i curati recidivano dopo la cura, altri parlano di resistenza del parassita nel suo ciclo monogonico febbrigeno. Sul primo rilievo io non insisterò: la patogenesi delle recidive di cui ci dovremo occupare, ci darà la chiave esplicativa nella riproduzione dei gameti; è noto che i gameti sono forme del parassita resistenti alla chinina per sè e non possono costituire una caratteristica di una malaria regionale. Il secondo rilievo non ha trovato tutti consenzienti: accanto a chi afferma di aver veduto molti casi resistenti alla chinina tra i malati provenienti dalla Macedonia, v'è chi ne nega addirittura l'esistenza; basta insistere nella cura, essi dicono, e i parassiti scompaiono, l'infezione è vinta.

Nella esperienza personale io posso dire di avere potuto constatare una percentuale bassa di casi che si possono chiamare resistenti alla chinina: nei quali cioè parecchie generazioni di parassiti asessuati continuano nella loro moltiplicazione monogonica durante la somministrazione di dosi curative di chinina. Dopo un certo numero di accessi però noi abbiamo veduto sempre esaurirsi i parassiti e accessi febbrili.

L'esaurimento degli accessi febbrili, trattandosi di casi di terzana benigna, non sempre era da imputare al rimedio somministrato.

Noi abbiamo veduto questa resistenza al rimedio insorgere in particolari condizioni, ed abbiamo trovata questa resistenza alla chinina strettamente specifica alla forma di rimedio somministrato; bastava infatti somministrare la chinina per altra via e quindi farla pervenire al parassita sotto forma diversa, anche in quantità minore delle precedenti dosi curative, per riottenere l'effetto immediato del rimedio specifico. Ma tale resistenza particolare di cui ci occuperemo in seguito, non è una particolarità della malaria di Oriente e l'abbiamo potuta riscontrare in malarici che avevano contratto la malaria in Italia (Taranto).

Con questa rapida analisi noi vediamo tutte le caratteristiche attribuite alla malaria d'Oriente cadere ad una ad una sotto una facile critica, ispirata alle ordinarie conoscenze sulla malaria. Noi possiamo associarci pienamente al concetto di Marchoux e di Laveran dicendo che « *la malaria d'oriente in nulla si differenzia dalla malaria classica delle terre bagnate dal mediterraneo* ».

(Continua).

II.

ISTITUTO DI CLINICA E PATOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI

**Contributo allo studio delle emoglobinurie nei malarici
(emoglobinuria da chinina e cinchonina)**

per il prof. CARLO MORESCHI, direttore incaricato.

Gli indiscussi progressi sulla intima conoscenza della emoglobinuria parossistica nei sifilitici ricondotta per opera di Donath e Landsteiner ad un fenomeno emolitico immunitario non hanno potuto estendersi ad altre sindromi emoglobinuriche compresa quella da chinina nei malarici già maestrevolmente illustrata da Tommaselli, Murri e Grocco. Il capitolo dell'emoglobinuria nei malarici ed in modo speciale della emoglobinuria da chinina si è arricchito invero di nuove osservazioni preziose in quanto valgono a dimostrare la estrema complessità della singolare sindrome, complessità analizzata di recente con grande acume critico da Vittorio Ascoli (1) nel suo Trattato sulla malaria: tuttavia quando si prenda in esame la forma più classica della emoglobinuria nel malarico, quella che si manifesta dopo l'uso della chinina ed all'infuori della schizogenesi parasitaria, quando si faccia astrazione dal meccanismo proprio della emolisi e si circoscrivano le nostre conoscenze alla chinina quale fattore che prepara e determina l'attacco emoglobinurico, dobbiamo convenire nella loro manchevolezza.

Sicuramente acquisita al riguardo può ritenersi la separazione fra una forma congenita (molte volte familiare od ereditaria) ed una acquisita, la suddivisione di quest'ultima in una forma transitoria ed in altra permanente; note sono le dosi estremamente piccole dell'alcaloide capaci talora di inscenare il più grave attacco emoglobinurico, noto è pure il contegno pressochè identico dei diversi sali e composti di chinina tenuto conto del contenuto in alcaloide, della solubilità e quindi della velocità di assorbimento loro. Accanto a questi dati sicuramente acquisiti si allineano problemi di primaria importanza ed ancora appena abbozzati.

Non sappiamo, ad esempio, se nella determinazione delle forme acquisite abbia sicuramente parte una preparazione chininica, quale eventualmente possa essere il periodo di tempo utile per tale preparazione e la quantità approssimativa dell'alcaloide da impiegarsi. V. Ascoli sulla guida di osservazioni bene ac-

(1) V. ASCOLI. *La malaria*. Unione tip. ed. Torinese.

certate non ha potuto che formulare ipotesi propendendo per un'azione indiretta della chinina, la quale irregolarmente ed insufficientemente somministrata agevolerebbe l'aumento delle malarie sub-croniche, determinando in tal modo uno stato favorevole all'emoglobinuria. Anche il problema se la ipersensibilità alla chinina implichi necessariamente lo stesso stato verso altri alcaloidi della corteccia di china per la loro costituzione chimica affini alla chinina stessa fu solo di recente risolta in senso negativo dall'Ascoli, almeno nei riguardi della cinchonina; nostre esperienze intraprese secondo tale direttiva ed indipendentemente dalle recenti osservazioni dell'Ascoli (1), convengono pienamente con questi nel dimostrare la tolleranza di dosi alte di cinchonina da parte di malarici in istato emoglobinurico per la chinina, come risulterà dalle osservazioni che seguono. *Il fatto nuovo però, sul quale richiamo in modo speciale l'attenzione, si concreta nella possibilità di determinare nel malarico uno stato emoglobinurico da cinchonina affatto indipendente da quello di chinina.* E vengo senz'altro alla illustrazione delle indagini cliniche e sperimentali sulle quali basasi tale acquisizione.

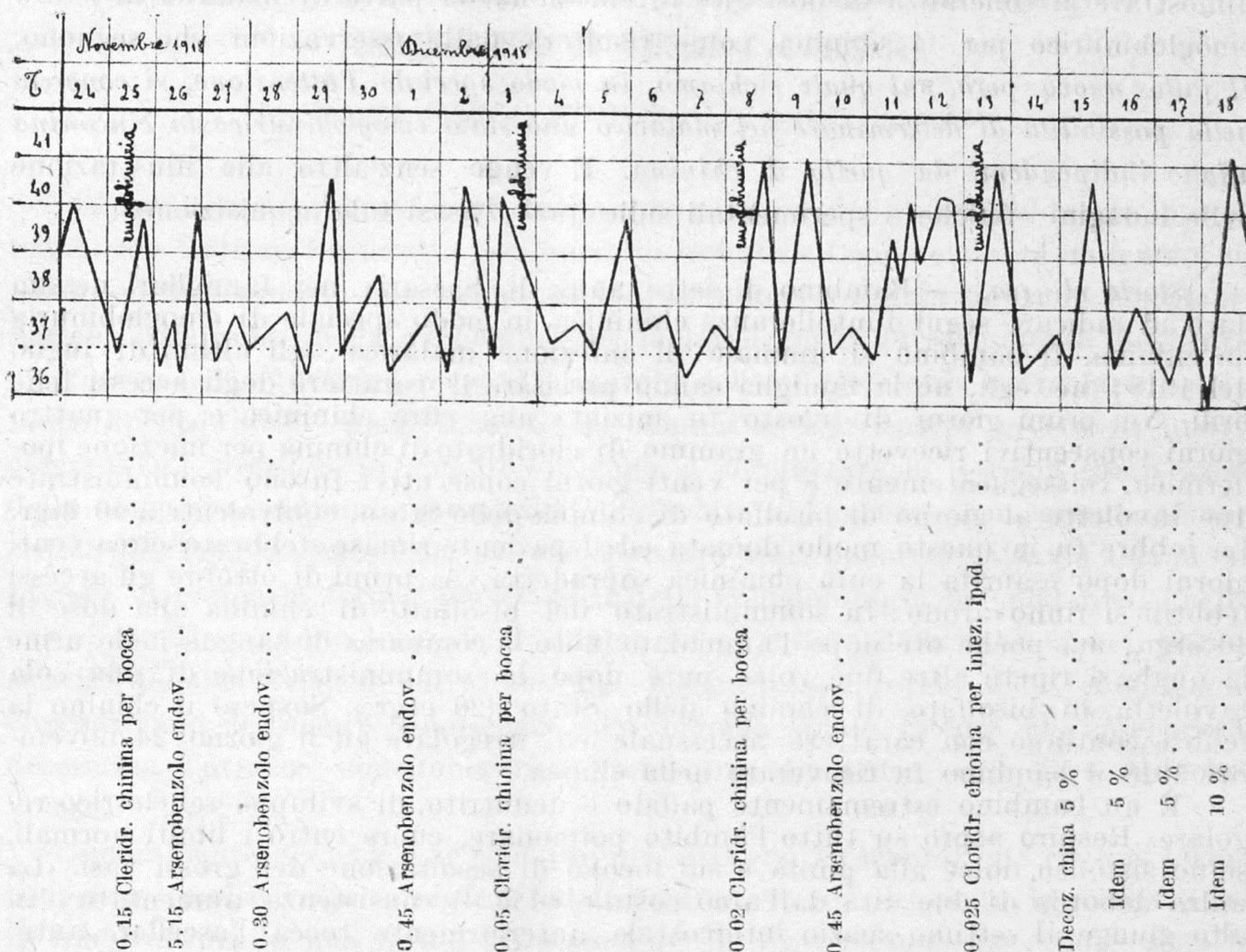
Storia clinica. — Bambino di sette anni, di Sassari; nei famigliari nessun dato ad indicare segni d'intolleranza chininica, in modo speciale di emoglobinuria da chinina. Il bambino si ammalò di infezione malarica agli ultimi di luglio del 1918; nè egli, nè la famiglia sanno precisare il carattere degli accessi febbrili. Nei primi giorni di agosto fu iniziata una cura chininica e per quattro giorni consecutivi ricevette un grammo di cloridrato di chinina per iniezione ipodermica. Susseguentemente e per venti giorni consecutivi furono somministrate due tavolette al giorno di bisolfato di chinina dello Stato, equivalenti a 40 ctgr. La febbre fu in questo modo domata ed il paziente rimase sfebbrato circa venti giorni dopo esaurita la cura chininica sopradetta. Ai primi di ottobre gli accessi febbrili si rinnovarono; fu somministrato del bisolfato di chinina alla dose di 40 ctgr., ma poche ore dopo l'ammalato notò la comparsa di sangue nelle urine la quale si ripeté altre due volte pure dopo la somministrazione di una sola tavoletta di bisolfato di chinino dello Stato (20 ctgr.). Sospeso il chinino la febbre continuò con carattere accessuale ed irregolare ed il giorno 24 novembre 1918 il bambino fu ricoverato nella clinica.

È un bambino estremamente pallido e denutrito, di sviluppo scheletrico regolare. Respiro aspro su tutto l'ambito polmonare, cuore entro i limiti normali, soffio sistolico dolce alla punta e sui focolai di ascoltazione dei grossi vasi. La milza deborda di due dita dall'arco costale ed è di consistenza aumentata; in alto giunge al settimo spazio intercostale, anteriormente tocca l'ascellare anteriore. Il fegato deborda di due dita dall'arco costale sulla linea mammillare, il bordo è sottile, la consistenza molle. Nelle urine assenza di zucchero, di albumina, di pigmenti biliari. L'esame del sangue mette in evidenza molte forme anulari piccole di terzana maligna associate ad un discreto numero di forme adulte di quartana (nastriiformi ed a margherita). Il polso è frequente (98) molle, la T. segna 39.2.

Il giorno seguente alle ore 9 si somministrano per bocca 15 ctgr. di idroclorato di chinina; 3 ore dopo emette urine che hanno l'aspetto di sangue laccato, segue brivido, rialzo rapido della temperatura a 39.6, nausea. Le urine si sono quasi completamente rischiarate verso sera, sebbene l'esame chimico dimostri ancora presenza di albumina e di sangue, e l'esame microscopico di qualche cilindro granuloso a tinta emoglobinica; la temperatura torna alla norma dopo 9 ore dall'inizio dell'attacco febbrile. Si sospende la somministrazione del chinino e nei giorni 25, 28 novembre e 1° dicembre si iniettano per via endovenosa,

(1) V. ASCOLI. R. Accademia medica di Roma. « Policlinico », sez. pratica, 1919, n. 36.

rispettivamente 0.15-0.30-0.45 di novoarsenobenzolo Billon: il farmaco è bene tollerato, ma non dimostra alcuna azione curativa sul processo malarico. Accessi febbrili si ebbero nei giorni 26, 29 novembre e 2 dicembre a tipo quindi quartanario e l'esame del sangue dimostrò la presenza di numerose forme adulte di quartana accanto a poche forme anulari piccole ed a qualche rara forma semi-lunare. Tuttavia anche fra i diversi attacchi quartanari non si ebbe mai apiressia completa, ma piccole elevazioni giornaliere che generalmente non toccavano i 38°, in rapporto, con tutta probabilità, con generazioni di poca entità di terzana maligna. La sensibilità alla chinina fu riconfermata successivamente nei giorni 3, 8, 13 dicembre, e precisamente nei giorni 3, 8 con 2.5-2 ctgr. di cloridrato di

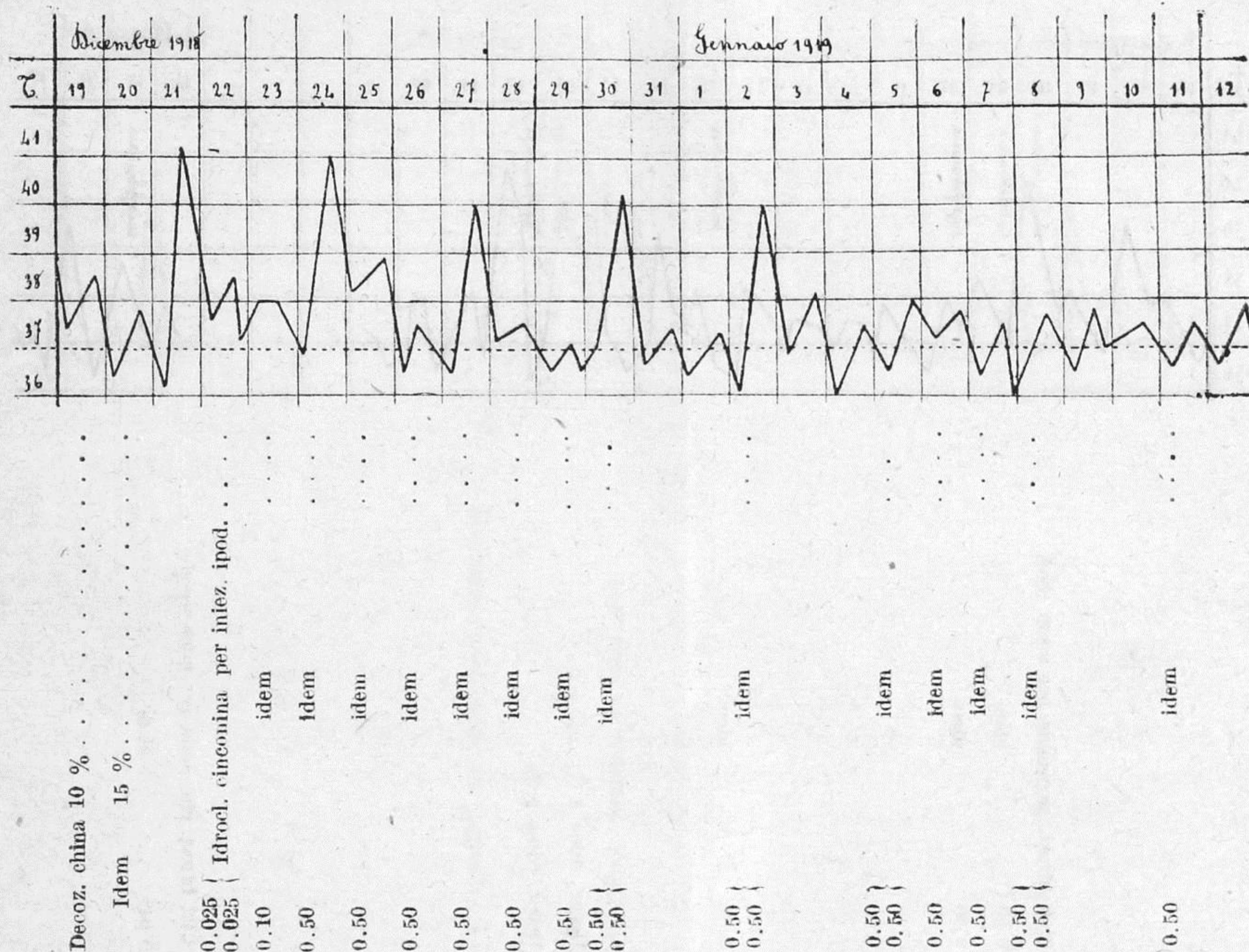


Grafica I.

chinina per via orale, nel giorno 13 con 2.5 ctgr. per via ipodermica. L'emoglobinuria sempre preceduta da malessere nausea, brivido si verificò 6 ore dopo la somministrazione di 5 ctgr. di cloridrato di chinina per via orale, 3 ore dopo la somministrazione di 2 ctgr. per via orale e pure 3 ore dopo la iniezione ipodermica di 2.5 ctgr. Al brivido seguì rialzo forte febbrile fra 40°-41° della durata di circa 9 ore e quindi ittero marcato della congiuntiva bulbare e della cute (vedi grafica I).

In presenza di tale estrema sensibilità verso la chinina fu tentata sempre infruttuosamente ancora una volta l'iniezione di gr. 0.45 di novoarsenobenzolo Billon; pure la somministrazione giornaliera e per sei giorni consecutivi di 100 gr. di decotto di china al 5-10-15 % sebbene tollerata senza alcuna manifestazione emoglobinurica non influenzò in alcun modo il decorso ciclico della infezione mala-

rica. Gli effetti curativi della cinconina che Rogers (1) nuovamente vorrebbe rimettere in onore, effetti che di recente Silvestri (2) della Scuola clinica di Roma indipendentemente da Rogers avrebbe pure constatato, ci hanno suggerito di saggiare l'ammalato nostro verso altri alcaloidi della corteccia di china chimicamente affini alla chinina stessa. Fu preso in esame in primo luogo l'idroclorato di cinconina preparatoci dal prof. Giua dall'alcaloide puro della Casa Trommsdorf ed iniettato sotto cute in soluzione acquosa alla dose di ctgr. 2-10-20-50-60 sino a dosi giornaliere complessive di un massimo di gr. 1.10. Con nostra meraviglia constatammo che il farmaco era tollerato assai bene, senza manifestazioni di alcuno dei noti fenomeni di cinconismo, senza il più piccolo segno di emoglobi-



Grafica II.

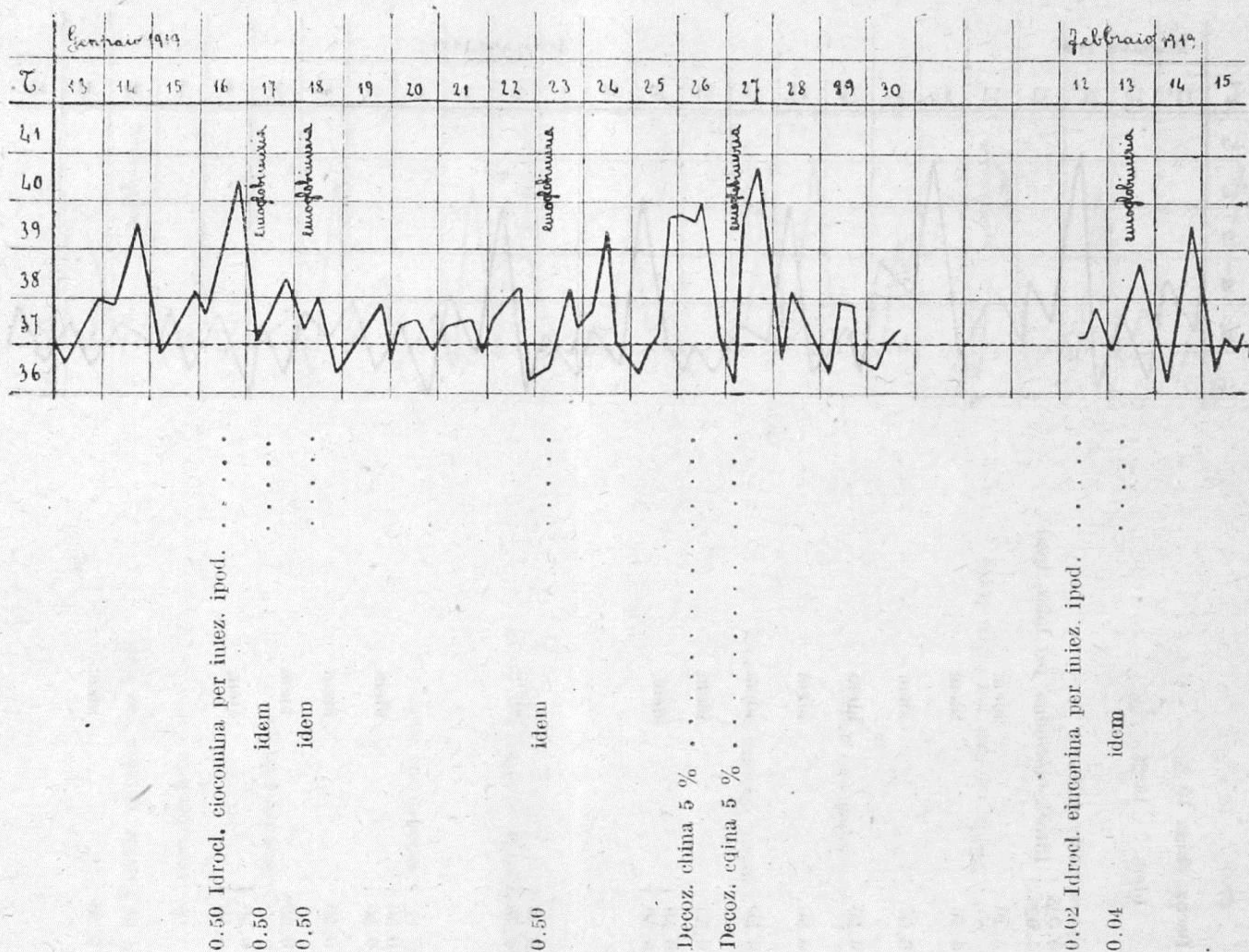
nuria ed esercitava inoltre una certa efficacia terapeutica, in quanto gli accessi quartanari si ridussero a poco a poco di intensità e durata fino ad essere soppressi per un periodo di tre generazioni; persistevano invece le piccole elevazioni termiche giornaliere (37.8-38) che noi interpretammo legate a generazioni multiple di poco conto della terzana maligna. Fu però un successo di breve durata; dopo dodici giorni di quasi completa apiressia dall'ultimo accesso quartanario seguono due piccoli e brevi accessi febbrili con reperto di parassiti della terzana maligna, ed in quindicesima giornata si accende di nuovo un tipico accesso

(1) L. ROGERS. « Brit. med. Journal », 1918, n. 3017.

(2) SILVESTRI. R. Accad. di Roma. « Policlinico », sez. pratica, fasc. 19, anno 1919.

quartanario (reperto di parassiti quartanari in circolo) che tocca 40.4. Nello stesso giorno si iniettano 50 ctgr. di idroclorato di cinconina ben sopportati senza alcun segno di emoglobinuria; la stessa dose si inietta nei due giorni seguenti, ogni volta però seguita a distanza di circa tre ore da emoglobinuria. Si tratta però di emoglobinuria di poco conto, che non dura oltre due ore, contrassegnata da un lieve rialzo della temperatura (38.2) e che si esaurisce senza manifestazioni itteriche (vedi grafica II).

Questa sensibilizzazione alla cinconina verificatasi esattamente 27 giorni dall'inizio della somministrazione del farmaco si accentua rapidamente tanto che dopo cinque giorni dalla sua prima comparsa la dose di 50 ctgr. provoca

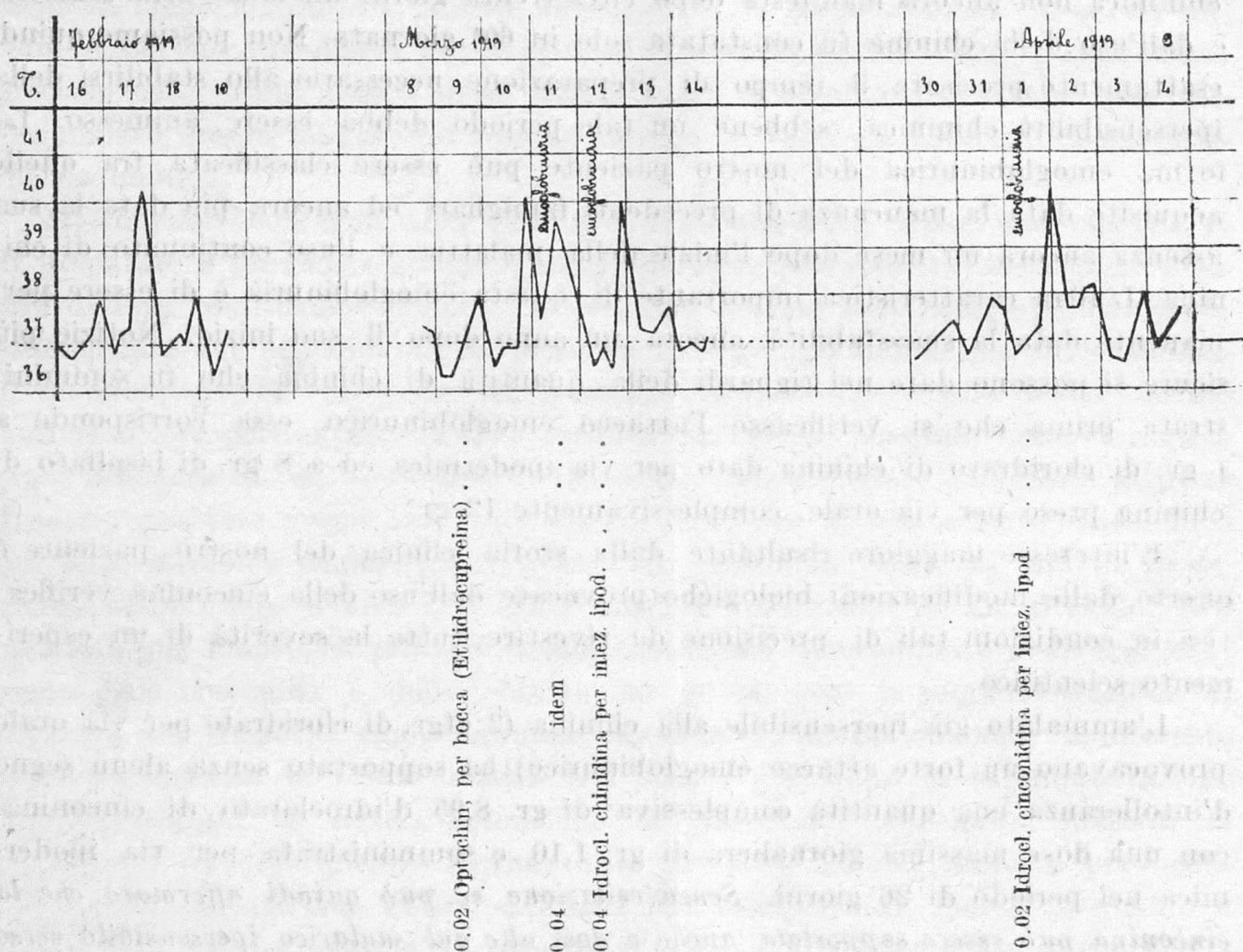


Grafica III.

dopo due ore senso forte di nausea, dolori violenti alle sure, emoglobinuria che si prolunga per sei ore, infine ittero di notevole intensità; la temperatura, malgrado la violenza dell'attacco emoglobinurico, non superò i 38.2. Il giorno 13 febbraio, quindi 28 giorni dopo il primo attacco emoglobinurico da cinconina, bastavano 4 ctgr. di idroclorato di cinconina iniettati sotto cute per provocare un attacco emoglobinurico sia pure di modico grado; erasi così raggiunta una sensibilizzazione cinconinica di grado pressochè eguale a quella chininica. (Vedi grafica III).

Il sopraggiungere della intolleranza alla cinconina obbligava ad abbandonare questo farmaco ed a rivolgere la nostra attenzione ad altri alcaloidi della corteccia di china. Prima di passare alla loro somministrazione si credette opportuno saggiare di nuovo il paziente con la decozione di china, che già erasi dimostrata inattiva rispetto all'emoglobinuria. Fu somministrata per 2 giorni

consecutivi (26-27 febbraio) una decozione di corteccia di china al 5 %. Con nostra meraviglia in 2^a giornata e dopo aver preso pochi cucchiari della decozione il bambino fu preso da un attacco emoglobinurico di notevole intensità. Si dovette quindi sospendere tale trattamento e furono presi in esame la chinidina e la cinconidina isomeri rispettivamente della chinina e della cinconina ed il sale basico della etilidrocupreina, l'Optochin basicum di Morgenroth. Quest'ultima fu somministrata per via orale alla dose di 2 ctgr. il giorno 9 marzo senza provocare accenni di emoglobinuria, ed alla dose di 4 ctgr. il giorno 11 marzo provocando un attacco emoglobinurico di modica intensità. La chinidina e più precisamente l'idroclorato di chinidina in soluzione acquosa



Grafica IV.

provocò alla dose di 4 ctgr. per via sottocutanea un accesso emoglobinurico intenso, preceduto da brivido e vomito e seguito da innalzamento di temperatura che toccò i 40° ed a forte tinta itterica. La cinconidina pure sotto forma di idroclorato in soluzione acquosa ed iniettata per via sottocutanea nella dose di 2 ctgr. il giorno 2 aprile provocava emoglobinuria di media intensità e febbre che toccò 39,2 (Vedi grafica IV).

* * *

L'ammalato fu dimesso dalla Clinica il giorno 6 aprile 1919 ed avviato verso un paese montano della Sardegna; rivisto alla metà di ottobre egli appariva in condizioni generali migliorate sebbene la milza persistesse dura e segnasse

un ulteriore ingrandimento ed inoltre assicurava che essendo febbricitante verso la metà di settembre prese una pastiglia di bisolfato di chinino dello Stato (20 ctgr.) che provocò dopo 2 ore emoglobinuria, febbre e più tardi ittero.

La storia dell'ammalato nostro offre qualche considerazione d'indole clinica e fisio-patologica degna di rilievo. Siamo di fronte ad una malaria mista (terzana maligna e quartana) ad andamento sub acuto nella quale la intolleranza chininica non ancora manifesta dopo circa trenta giorni dall'inizio della malattia e dall'uso della chinina fu constatata solo in 60^a giornata. Non possiamo quindi esattamente precisare il tempo di preparazione necessario allo stabilirsi della ipersensibilità chininica, sebbene un tale periodo debba essere ammesso. La forma emoglobinurica del nostro paziente può essere classificata fra quelle acquisite data la mancanza di precedenti famigliari ed ancora più data la sua assenza ancora un mese dopo l'inizio della malattia e l'uso continuato di chinina. L'altra caratteristica importante di questa emoglobinuria è di essere permanente data la sua stabilità ancora un anno dopo il suo inizio. Notizie più sicure si possono dare nei riguardi della quantità di chinina che fu somministrata prima che [si verificasse l'attacco emoglobinurico, essa corrisponde a 4 gr. di cloridrato di chinina dato per via ipodermica ed a 8 gr. di bisolfato di chinina preso per via orale, complessivamente 12 gr.

L'interesse maggiore risultante dalla storia clinica del nostro paziente è offerto dalle modificazioni biologiche provocate dall'uso della cinconina verificatesi in condizioni tali di precisione da rivestire tutta la severità di un esperimento scientifico.

L'ammalato già ipersensibile alla chinina (2 ctgr. di cloridrato per via orale provocavano un forte attacco emoglobinurico) ha sopportato senza alcun segno d'intolleranza una quantità complessiva di gr. 8,95 d'idroclorato di cinconina, con una dose massima giornaliera di gr. 1,10 e somministrata per via ipodermica nel periodo di 26 giorni. *Senza esitazione si può quindi affermare che la cinconina può essere sopportata anche a dosi alte dal malarico ipersensibile verso la chinina.* Da tale affermazione potrebbero derivare applicazioni pratiche di notevole valore. Sappiamo come il medico si trovi pressochè disarmato di fronte a molti casi di emoglobinuria da chinina ed il nostro ammalato ne è un esempio chiaro; offrire quindi un succedaneo che possegga una virtù antimalarica e nello stesso tempo rimanga inattivo di fronte allo stato emoglobinurico varrebbe la soluzione di uno dei problemi curativi più difficili della malaria. L'esperimento dimostra però come tale presunzione possa riuscire fallace. Dal 27° giorno dopo la somministrazione dell'idroclorato di cinconina nel nostro paziente cominciano a verificarsi segni indubbi di intolleranza anche verso questo farmaco manifestatisi da principio con emoglobinuria di modico grado per la iniezione di 50 ctgr. di idroclorato, successivamente ed in modo rapido (sette giorni più tardi) con febbre altissima, vomito, crampi alle sure, emoglobinuria di notevole

intensità ed ittero conseguente. La ipersensibilità saggiata ulteriormente era giunta a tale punto che già 4 ctgr. d'idroclorato di cinconina provocavano emoglobinuria, avvicinandosi quindi per grado all'ipersensibilità chininica. *Accanto allo stato emoglobinurico da chinina erasi quindi stabilito uno stato omologo da cinconina. Il periodo di preparazione che ha condotto alla emoglobinuria cinconinica si può calcolare esattamente in 27 giorni e la quantità complessiva di farmaco somministrato in questo periodo di tempo in gr. 8,5.*

Clinicamente la sindrome emoglobinuria da cinconina si copre quasi esattamente con quella da chinina: la nausea, il vomito, il brivido, l'elevazione termica, l'emoglobinuria e l'ittero conseguente la caratterizzano. A questi sintomi si devono aggiungere i crampi alle sure violentissimi e che si annunziano precocemente prima ancora della febbre e dell'emoglobinuria, crampi che nell'ammalato nostro mancarono completamente in tutti gli attacchi emoglobinurici da chinina.

Il singolare contegno della chinina e della cinconina capaci ciascuna per sè di preparare e provocare l'attacco emoglobinurico potrebbe trovare ragione nella loro diversa costituzione chimica; questa per quanto non completamente nota differenzia i due alcaloidi per la presenza nel gruppo chinolinico della chinina di un metossile. Se realmente alla presenza di questo metossile debba riferirsi il diverso comportamento rimane tuttora un'ipotesi possibile tuttavia senza gravi difficoltà di una soluzione. A tale scopo sarebbe stato sufficiente saggiare il nostro paziente prima ancora di essere sottoposto al trattamento cinconinico con altro alcaloide chimicamente affine alla cinconina come ad esempio la cupreina nella quale il metossile della chinina è sostituito da un idrossile. È il metossile del nucleo chinolinico fattore veramente determinante il diverso contegno della cinconina e della chinina ed in tal caso la somministrazione di cupreina nel soggetto emoglobinurico da chinina dovrà rimanere indifferente come era rimasta in primo tempo nel nostro ammalato la somministrazione della cinconina. È nostra intenzione di effettuare, appena si presenti la possibilità, un esperimento secondo tale direttiva. L'emoglobinuria provocata nel nostro paziente con l'etilidocupreina non osteggia tale ipotesi in quanto il saggio fu eseguito quando la sensibilizzazione era già avvenuta anche per la cinconina; accerta piuttosto che anche i composti idrogenati della chinina mantengono intatta la proprietà di provocare l'attacco emoglobinurico. Più facile a comprendersi, sempre in base alla costituzione chimica, è la emoglobinuria da chinidina e da cinconidina isomeri rispettivamente della chinina e della cinconina.

Resterebbe infine a dilucidare la tolleranza della decozione di china in un primo tempo quando l'ammalato era già in istato ipersensibile verso la chinina e l'improvvisa emoglobinuria provocata in secondo tempo dalla stessa decozione quando erasi aggiunta la nuova sensibilizzazione verso la cinconina. L'interpretazione del fenomeno non può basarsi sopra dati esatti dato il miscuglio di alcaloidi contenuti nelle decozioni di corteccia di china in genere. Si può tuttavia presumere che la improvvisa mancata tolleranza non debba ascriversi tanto

ad un inacerbirsi della ipersensibilità chininica già sino dai primi tempi di grado altissima quanto all'aggiungersi della nuova ipersensibilità cinconinica e quindi alla sommazione delle proprietà emoglobinuriche dei due alcaloidi.

CONCLUSIONI.

1°) L'emoglobinuria da chinina verificatasi in giovane affetto da malaria mista (terzana maligna, quartana) a decorso sub acuto si palesò non prima di trenta giorni e non oltre i sessanta dal primo attacco febbrile e dopo la somministrazione complessiva di 4 grammi di idroclorato di chinina per via ipodermica e di 8 gr. di bisolfato di chinina per via orale, il tutto nel periodo di circa trenta giorni.

2°) L'idroclorato di cinconina somministrato per via ipodermica, dosi giornaliere crescenti da gr. 0,05 fino ad un massimo di gr. 1,10, complessivamente gr. 8,95 nel periodo di ventisei giorni, fu tollerato senza alcuna manifestazione emoglobinurica, nè altri segni di intolleranza ed attenuò gli accessi quartanari sino alla loro soppressione, sia pure temporanea: inefficace al riguardo si era dimostrato il novoarsenobenzolo Billon, inoculato per via endovenosa a dose di gr. 0,15 - 0,30 - 0,45 - 0,50.

3°) I primi accenni di emoglobinuria da cinconina si palesarono in 27^a giornata dall'inizio della sua somministrazione con un attacco emoglobinurico di modica intensità e per l'iniezione di gr. 0,5 d'idroclorato; la sensibilità cinconinica si accrebbe quindi rapidamente annunciandosi con attacchi emoglobinurici di estrema gravità e per dosi assai tenui (4 ctgr. di idroclorato di cinconina per via ipodermica).

4°) Il paziente già sensibilizzato alla chinina ed alla cinconina lo è pure per la chinidina, la cinconidina e la etilidrocupreina ed in grado altissimo (dose minima per la chinidina e la etilidrocupreina ctgr. 4, per la cinconidina ctgr. 2).

Diritti di proprietà riservati. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

SOMMARIO:

I. **T. Pontano.** - *Esame delle più importanti acquisizioni fatte durante la guerra nel campo della malaria.* — II. **C. L. Rusca.** - *Per la casistica clinica della malaria: pernicioza con meningismo ed iposurrenalismo.*

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. V. ASCOLI

Esame delle più importanti acquisizioni fatte durante la guerra nel campo della malaria

Prof. Dott. TOMMASO PONTANO, libero docente - aiuto di Clinica.

(Continuazione e fine; vedi fasc. 6).

Il problema della recidività.

Il problema della recidività è stato di nuovo sollevato nella sua vera importanza: nella lotta contro la malaria la recidività si è affermata ancora come l'anello indispensabile e più resistente della catena di ferro, che mantiene l'epidemia malarica. Le cause della recidività sono state da tempo e a lungo analizzate; esse sono ancora oscure agli occhi di profondi conoscitori della malaria. Credo che il problema deva essere riportato in discussione, poichè la cura e la prevenzione delle recidive e quindi della malaria, intesa come malattia sociale, sono legate alla conoscenza della patogenesi della recidiva.

Perchè i nostri rilievi trovino spianata la strada, è utile riassumere quanto suole osservarsi in clinica: è sempre stata l'osservazione clinica esatta ed accurata la fonte del giudizio, la spinta alla ricerca di laboratorio, al riconoscimento di utili analogie.

Un malarico acuto lasciato a sè, (noi ci riferiamo specialmente alla terzana benigna e alla quartana, che sono le forme le quali permettono l'osservazione a lungo dell'ammalato senza pericolo), presenta un certo numero di accessi febbrili; questi a poco a poco o bruscamente si esauriscono e l'ammalato clinicamente sembra guarito. Dopo un periodo di tregua, variabile entro limiti determinati, la febbre ricompare, si svolge nu'altra serie di accessi e poi di nuovo si esaurisce. In generale gli accessi, che, dopo un periodo di tempo determinato ricompaiono, sono meno numerosi e spesso si presentano meno gravi per entità.

Essi possono seguire a breve scadenza: i periodi di tregua possono a grado a grado allungarsi fino a qualche mese; talora, dopo i primi accessi non curati, la malaria clinicamente tace, specialmente durante la stagione invernale, per 6 fino a 10 mesi;

poi, pur restando l'ammalato in zona indenne, si ripresenta la febbre nella stagione più propizia, la primavera o l'inizio dell'estate.

Le recidive, che si seguono a breve scadenza di tempo, sono definite *recidive a breve scadenza*; a *lunga scadenza* quelle nelle quali la febbre si ripresenta dopo lungo intervallo. La divisione può sembrare artificiosa, poichè può essere difficilmente applicabile ai singoli casi, tra i quali è dato di osservare recidive dopo una settimana, dopo due settimane, dopo uno, dopo dieci mesi con tutte le cifre intermedie.

Le recidive sono per i caratteri clinici, che esse presentano, tutte dello stesso tipo: la tregua di apiressia può essere variabile, variabile il numero di accessi di ciascuna serie; noi possiamo dire che per frequenza e tenacità quelle recidive che insorgono durante la primavera e all'inizio dell'estate, sono più numerose e più insistenti. (*Recidive preepidemiche*).

Il periodo di tregua è variabile entro determinati limiti: in generale dopo 7-11 giorni la recidiva a breve scadenza si manifesta; quelle a scadenza protratta seguono un ciclo di tempo corrispondente, secondo alcuni, ai multipli di 7 (Carducci); è difficile apprezzare il tipo ciclico delle recidive a lunga scadenza.

Negli ammalati curati le cose non sono molto differenti nelle linee generali; esistono delle differenze esaminando i casi singoli. Così somministrando dosi piccole di chinina, e per poco tempo, si vede la febbre cedere; sospeso il rimedio, dopo due o tre giorni la febbre si ripresenta: questo riprodursi della malattia è stato definito come una *ricaduta*. Se la cura chininica è intensa, gli accessi sono troncati; poi, qualunque sia il metodo di trattamento per prevenire le recidive, in una percentuale più o meno grande di casi che vanno dal 3,5 per cento al 40 per cento, la recidiva si ripresenta cogli stessi caratteri, con i quali avviene nei soggetti non curati. La cura intensa talora evita il riprodursi delle recidive, e l'ammalato guarisce; talora, se l'ammalato lascia definitivamente la zona malarica, dopo uno due anni, la recidiva più non si presenta, anche senza cura.

La recidiva assume quindi il valore di una *caratteristica*, che, prescindendo dalla frequenza, conferisce una speciale figura all'infezione malarica, sia nei curati, sia nei non curati; la ricaduta è un fenomeno che si presenta solo nei curati.

Se noi osserviamo il sangue periferico degli ammalati durante l'accesso, nelle tregue di apiressia, e nelle serie degli accessi consecutivi, siano gli ammalati curati o non, noi troviamo: durante gli accessi febbrili parassiti del ciclo monogonico, e dopo i primi due o tre accessi febbrili, insieme gameti in circolo. Con le tregue di apiressia scompaiono i parassiti asessuati, ed anche in gocce spesse, o in numerosi preparati colorati, il risultato è negativo; persistono invece i gameti, che si possono ritrovare, specialmente nelle forme estive, durante tutta la tregua. Nella imminenza della recidiva i gameti scompaiono, anzi, secondo alcuni, il fatto avrebbe una così regolare costanza, da lasciar prevedere la recidiva (Marchiafava, Golgi). Col sopravvenire della nuova febbre, e con esami diligenti qualche giorno prima che essa compaia, si possono in nuovo constatare parassiti del ciclo asessuato in circolo. Nell'esame del sangue invece degli individui scarsamente chininizzati, che offrono il fenomeno della ricaduta, si possono ritrovare, anche durante l'apiressia breve, scarsi parassiti asessuati, i quali aumentano rapidamente fino allo scoppio del nuovo accesso febbrile.

Nei malarici cronici, durante il periodo di latenza, la puntura della milza, anche

quando l'esame del sangue periferico dia risultato negativo, rivela spesso gameti, non raramente anche parassiti del ciclo asessuato.

Partendo da tali osservazioni cliniche, per spiegare il ritmo delle recidive a breve e a lunga scadenza, sono state sostenute, numerose teorie di cui ricordo le più importanti.

1^a Alcuni interpretano l'esaurirsi degli accessi malarici con una immunità parziale dell'organismo, che riesce a lottare con successo contro l'invasione parassitaria, senza riuscire a vincere definitivamente tutta la generazione febrigena. Quando per una causa qualsiasi, l'organismo mostra indebolita la sua resistenza, i parassiti riprendono vigore riproduttivo e ricomincia la nuova serie di accessi recidivi. A questo gioco della immunità individuale sarebbe legata la recidività dell'infezione malarica.

Le cose mutano secondo gli stessi autori, quando interviene, come d'ordinario succede nella pratica comune, la terapia specifica.

Mercè l'azione della chinina, la maggior parte dei parassiti sarebbe distrutta, resterebbero solo delle famiglie di parassiti chinino-resistenti, i quali a poco a poco darebbero nuove generazioni monogoniche, fino allo scoppio del nuovo accesso febbrile o quando il loro numero è sufficiente, o quando l'organismo offra il destro con l'abbassamento della resistenza individuale allo svolgimento dei parassiti stessi.

2^o Secondo altri i parassiti resistenti alla chinina non sarebbero i comuni parassiti febrigeni, ma delle forme speciali rivestite da membrane, che manterrebbero però il carattere riproduttivo asessuato dei plasmodi comuni.

3^o V'ha chi pensa che le recidive dovrebbero essere date da speciali parassiti con un ciclo evolutivo determinato di un numero di giorni corrispondente alle tregue di apiressia che corrono tra due serie di accessi; altri parla di cisti, ed identifica in esse i gameti (Abrami).

4^o Altri sostiene che le recidive sono legate a forme parassitarie note, resistenti alla chinina, che hanno funzione sessuale, ma che possono nei loro elementi femminili (macrogameti) riprodursi per partenogenesi.

Vediamo rapidamente quale consistenza hanno i punti fondamentali sui quali le teorie posano.

Il problema della *immunità parziale della malaria* è stato affrontato fin dai primi tempi della scoperta del parassita. Ricordo le esperienze di Celli, Casagrande e Carducci le quali rimasero un tentativo non incoraggiante. È stato studiato, sia sull'uomo, sia sperimentalmente sugli animali infettati con protozoi, dal momento che la malaria sperimentale non è stata mai realizzata su nessun animale da esperimento. Le indagini si sono rivolte alla ricerca di eventuali reazioni organiche che potessero interpretarsi come anticorpi determinati dalla presenza dell'antigene protozoario.

Le *emolisine* sospettate ed ammesse come dimostrate dai lavori del Casagrande, non hanno avuto conferma; le emolisine secondarie, rivelabili col riscaldamento, messe in evidenza la prima volta dal De Blasi nel siero dei malarici, sono state dall'altro lato e da coloro che hanno lavorato sull'argomento (Sampietro, Prosperi, Verdozzi, Pontano) riconosciute non solo presenti nelle anemie di altra origine o comunque sperimentalmente provocate, ma sono state messe in rapporto con la distruzione globulare di cui sarebbero l'espressione costante (Di Blasi-Pontano). Negativa è riuscita la ricerca di eventuali precipitine (Celli, Belfanti). Le esperienze di Lomonaco e Panichi per la dimostrazione delle agglutinine nei malarici per le emazie umane parassitate,

furono da altri contraddette ed andrebbero riprese, sulla guida di quanto attualmente si conosce sulle proprietà agglutinanti dei sieri normali (gruppi sanguigni).

La ricerca di elementi fissatori del complemento per mezzo di antigeni specifici hanno dato risultato negativo nelle mani di De Blasi e di Frongia. Casagrande invece sarebbe riuscito a metterle sempre in evidenza. Ricerche recentissime di J. Gordon Thompson, eseguite con antigene preparato da sangue ricco di parassiti, previa dissoluzione delle emazie e successivo lavaggio, hanno portato a risultati positivi nelle malarie acute, ma l'antigene si mostra tutt'altro che specifico e la reazione non è affatto costante. D'altra parte non si potrebbe attribuire alla deviazione del complemento un valore di indice immunitario, al più di segno di infezione. Accenno appena alle *crisi schizontolitiche* di Carnot: con parole nuove si riprendono vecchie ipotesi, e la dimostrazione sperimentale, agli occhi di chi ha fatto anche pochi tentativi di cultura in vitro dei parassiti malarici, è passibile di facile critica demolitiva.

Il sostegno fondamentale dell'edificio immunitario dell'infezione malarica è la *fagocitosi*. Di essa già da tempo sono stati studiati i particolari: I punti capitali assodati sono: la fagocitosi è esercitata sui parassiti, sui globuli parassitati, sui frammenti globulari, sul pigmento, dai grossi mononucleati e dalle forme di passaggio, in scarsissima misura dagli altri leucociti polinucleari nel sangue circolante; dagli endoteli vasali, dalle cellule di Kupfer nel fegato, dalle cellule della polpa splenica.

La fagocitosi mostra il suo massimo in corrispondenza di ogni sporulazione, il minimo durante lo sviluppo del parassita; essa si accentua durante la somministrazione della chinina, è più manifesta nelle forme maligne e nelle perniciose.

Alcuni (Golgi) pensano che nella fagocitosi si riassume la parte più importante della difesa dell'organismo contro il parassita malarico, e che se tutte le malarie non divengono perniciose ciò è dovuto all'opera dei fagociti. Altra particolarità messa in evidenza da ricerche non recenti, è quella che i fagociti inglobano specialmente parassiti in via di involuzione, emazie parassitate profondamente alterate, gameti solo quando essi in circolo subiscono processi di involuzione (Bignami).

È la fagocitosi un processo attivo di difesa contro il parassita malarico, o i fagociti si limitano alla funzione non poco importante di liberare l'organismo da elementi estranei o divenuti inadatti alla vita ordinaria e di riproduzione?

Gli elementi che noi possiamo vedere con maggiore frequenza inglobati, sono elementi non vitali come pigmento, residui di emazie, globuli parassitati notevolmente alterati, parassiti in via di involuzione. In una percentuale scarsa noi possiamo vedere il fenomeno dell'inglobamento dei corpuscoli rossi con parassiti adulti in via di segmentazione.

Un fatto emerge chiaro da tali constatazioni che la fagocitosi si verifica tanto più facilmente se i fagociti si trovano in presenza di sostanze inerti, di cellule che hanno perduto, per cause diverse, il loro potere vitale.

I fagociti mostrano quindi più un potere di necrofori che di combattenti. Se essi si presentano in circolo in maggior numero in determinati episodi o dopo l'azione della chinina, c'è da pensare che in tali momenti sono in maggior quantità nel letto sanguigno elementi da fagocitare e che l'eventuale potere chemiotattico positivo più che dalle cellule viventi può essere dato dai residui cellulari. Il malarico per ben altre ragioni non diventa pernicioso: notiamo che proprio nelle infezioni malariche perniciose,

dove la distruzione globulare è grave, come grave è la malattia, la leucocitosi e la fagocitosi sono più intense; che nelle infezioni benigne, nella terzana da vivax e nella quartana, le quali non divengono mai perniciose, il fenomeno della fagocitosi è meno evidente.

La fagocitosi si presenta meglio sulle cellule vive, quando esse sono alterate, diviene più intensa e meglio osservabile dopo la somministrazione della chinina, che, come è noto, comunque essa agisca, danneggia la vitalità dei parassiti, anche quando essi sono nella vita endoglobulare adulta.

Si può con sicurezza affermare quindi che i fagociti detergono il letto vasale dai prodotti di rifiuto dell'infezione malarica, ma nessun argomento positivo abbiamo per dimostrare il potere contro i parassiti vivi.

Negative le prove di laboratorio, sulla sola ipotesi della lotta fagocitaria, neppure essa sicuramente dimostrata, si basa l'edifizio dell'immunità acquisita della malaria.

Quali gli elementi clinici che hanno fatto pensare alla immunità acquisita nell'infezione malarica?

La *guarigione spontanea* della malaria è un primo argomento in favore dell'immunità acquisita; viene poi il fenomeno dell'esaurirsi spontaneo degli accessi.

Altra prova in favore dell'immunità acquisita è riconosciuta nell'azione debilitante di cause occasionali come acquazzoni, marce forzate, atti operativi, le quali mettono l'organismo in condizioni di anergia, sì che il nuovo accesso febbrile può scoppiare.

Infine gli accessi febbrili o meglio la serie degli accessi febbrili di una recidiva sarebbero meno intensi, perchè troverebbero l'ammalato parzialmente immunizzato.

La guarigione spontanea della malaria in casi recenti è fatto certamente raro; la guarigione spontanea in individuo, che contratta l'infezione, lasci subito il luogo a abiti in zona indenne sì da evitare sicuramente le reinfezioni, è caso più frequente.

Dopo un certo limite di tempo, variabile fino a qualche anno, ogni malaria tende ad esaurirsi spontaneamente. Tale decorso può essere legato ad un fatto immunitario, come ad un particolare aspetto della vita del parassita.

Se una immunità così come noi sogliamo intendere in altre malattie si venisse costituendo nel malarico, noi non ci spiegheremo perchè il malarico in ogni momento della sua malattia è inoculabile ed infettabile con una altra specie del parassita, non ci spiegheremo perchè nelle zone malariche le nuove inoculazioni non trovino mai l'organismo difeso da questa supposta immunità, ed invece le reinoculazioni e la malaria mista portano fatalmente alla cronicità.

L'esaurirsi spontaneo e il ripresentarsi degli accessi ha trovato i sostenitori dell'immunità acquisita in grave imbarazzo, tanto che essi sono dovuti ricorrere ad una nuova forma di immunità parziale, che ha dei periodi ottimi e dei periodi di deficienza, per ragioni non adeguate. Così tale immunità cede ritmicamente dal 7° all'11° giorno, cede con strana costanza col sopravvenire della primavera o dell'estate, cede ad un acquazzone, ad un intervento operativo, ad una marcia forzata; talora ogni ragione apprezzabile manca, quando l'ammalato è ben nutrito, in ospedale, in completo riposo; cede l'immunità ad una iniezione di stricnina, ad un bagno raffreddato, alle pillole di ferro, alle iniezioni di latte, alle irradiazioni della milza, ecc. ecc!

Si aggiunga l'esperimento: il malarico inoculato con parassita di specie diversa,

non si mostra meno recettivo del soggetto nuovo, e quando una specie si esaurisce e l'individuo sembra immunizzato, l'altra specie risorge e frustra ogni nostra speranza sull'immunità acquisita.

Tutto il comportamento degli episodi dell'infezione malarica, l'esaurirsi degli accessi febbrili, le guarigioni spontanee, le recidive cicliche, fa pensare che la supposta immunità individuale dei malarici non ha parte importante nel determinismo della serie dei fatti enumerati; vedremo invece che la vita del parassita analizzata può essere fondamento più razionale per una conveniente spiegazione.

La parte sperimentale sugli animali con infezioni protozoarie non è molto ricca: essa è la meno importante per risolvere il problema, perchè fornisce solo elementi di analogia, ed estremamente pericoloso è il concludere in base alle analogie.

Secondo gli studi di Schilling su protozoi affini resulterebbe che i corpi protozoari, dissolvendosi, danno origine a corpi immuni, ma la loro quantità è piccola, la loro durata è breve, tanto che Plehn è costretto a parlare di tolleranza più che di immunità e Schilling di immunità labile.

L'ipotesi dell'immunità malarica acquisita appare, ad una analisi serena, poggiata su basi che non reggono alla critica, essa, come ipotesi, non è bastevole d'altra parte a darci la spiegazione dei fatti clinici di comune osservazione.

Se però una immunità quale è stata ricostruita noi non possiamo ammettere, siamo naturalmente lontani dall'affermare che all'infezione malarica l'organismo umano non reagisca e resti assolutamente inerte. Basterebbe un fatto clinicamente associato, e sul quale insistono tutti i conoscitori di malaria, *che cioè il malarico cronico non diviene mai pernicioso, e che invece la perniciosità è compagna delle prime o delle recenti infezioni*, per affermare che nell'organismo umano dei processi difensivi o delle condizioni ostacolanti la tumultuaria moltiplicazione dei parassiti, avvengono; però è questo un problema ancora da chiarire; dopo tutte le ricerche eseguite, noi possiamo dire in base alle osservazioni fatte, che nell'attuale capitolo dell'immunità acquisita della malaria *sono incluse proprietà che non sono di pertinenza dell'organismo infetto.*

Continuando l'esame delle teorie emesse sulla recidività, le recidive nei soggetti curati, secondo gli stessi autori, sarebbero dovute ai parassiti assessuati, i quali sfuggirebbero all'azione della chinina, e poi si riprodurrebbero di nuovo seguendo le leggi della già discussa immunità acquisita.

Che gli stipiti protozoari possano divenire resistenti alla chinina, e sfuggire all'aggressione chininica curativa, è ipotesi confortata da conoscenze farmacologiche sul comportamento dei protozoi (abitudine ai veleni) e che in casi rari noi possiamo controllare in clinica, su malati nei quali le dosi curative del rimedio non mostrano la medesima attività subitanea ed immediata.

Possiamo infatti assistere allo svolgimento di due o tre cicli parassitari a malgrado della somministrazione e dell'assorbimento di dosi curative di chinina.

Le ricadute trovano una conveniente spiegazione nel persistere di stipiti di parassiti sfuggiti all'azione del rimedio, somministrato in poca quantità e per breve tempo; (l'indagine sul sangue rivela facilmente in tali casi durante la breve tregua di apiressia la persistenza del parassita nel circolo nella sua forma sessuata). Per le recidive è tutt'altra cosa: *esse sopravvengono nei malarici curati seguendo lo stesso ritmo delle recidive quali vediamo nei non curati*: nelle tregue di apiressia non riusciamo a rinvenire né

nel circolo, nè negli organi interni parassiti della serie monogonica, mentre troviamo i gameti. Alcuni han fatto la constatazione che la tregua di apiressia corrisponde presso a poco all'incubazione della malaria sperimentale per mezzo di iniezioni di sangue contenenti parassiti monogonici; in verità l'osservazione non è eccessivamente esatta poichè questa è variabile in rapporto con la quantità di sangue inoculato e con la densità parassitaria del sangue inoculato e quindi non ha limiti definiti. Sarebbe d'altra parte un fatto inconcepibile che rimanesse vitale in quasi tutti gli individui solo un determinato numero di parassiti che porterebbe alla riproduzione della malattia dopo un tempo quasi costante. *Il fatto decisivo contro tale ipotesi è l'avverarsi del fenomeno della tregua sia nei curati che nei non curati*: la causa che la determina è evidentemente unica, nè il chinino nè i parassiti resistenti possono entrare in questione.

L'ipotesi secondo la quale i parassiti a cui sarebbero dovute le recidive siano parassiti speciali rivestiti da membrana, non ha basi morfologiche di osservazione, ma solo di analogia con quanto avviene in altri protozoi.

Anche l'ipotesi di speciali sconosciute parassitarie con un ciclo speciale è un adattamento dell'ipotesi ai fatti osservati, ma manca di dimostrazione morfologica. Essa però colpisce un lato secondo noi importante del problema, poichè ha il merito di considerare la recidività come un fenomeno biologico legato alla vita del parassita malarico, e non ad una accidentalità immunitaria o curativa.

Infine l'ipotesi lanciata da Grassi e da Canalis molti anni fa che le recidive potessero essere date dalla partenogenesi dei gameti, ha trovato autorevoli sostenitori ed una serie di prove, che se non sono numerose hanno la suggestione della verità. Ragioni fondamentali per tale ipotesi sono: i gameti compaiono dopo i primi accessi febbrili, si ritrovano durante gli accessi, ma soprattutto nelle tregue di apiressia, in circolo e negli organi, specialmente nella milza; sono resistenti per sè alla chinina, scompaiono dal circolo nell'imminenza della recidiva, compaiono di nuovo dopo i primi accessi della recidiva; si trovano una certa costanza nei malarici cronici, specialmente negli organi interni.

Attribuendo alla partenogenesi dei gameti femminili, la produzione delle recidive, si comprende il ciclo di esse, legato alla evoluzione riproduttiva delle forme sessuali. Nessuno ha veduto però finora riprodursi le semilune; le figure di Grassi sono incomplete e non convincenti, e non sono state mai più da nessuno vedute, neanche dopo le ricerche di Schaudinn, che hanno fermato l'attenzione su dati morfologici precisi. Una prova decisiva poteva essere data dalla trasmissione sperimentale della malaria, con sangue contenente soli gameti, ma tutte le esperienze positive sono sospette, poichè in nessuna di esse si può essere sicuri che non siano stati inoculati contemporaneamente parassiti del ciclo asessuato. Le semilune di soggetti chininizzati non hanno riprodotto la malaria. (Bastianelli e Bignami, Carducci: ma nemmeno tale fatto ha valore decisamente negativo, poichè neanche le zanzare sono state infettate, quando si sono fatti pungere malarici portatori di semilune ed intensamente chininizzati (gr. 2, pro. die, Darling).

Nella terzana benigna Schaudinn ha descritto delle forme di evoluzione dei gameti femminili, nei quali si vede nettamente la scissione del nucleo e la successiva riproduzione partenogenetica. Le ricerche di Schaudinn rimontano al 1903 e furono compiute a Rovigno su una malata che andava soggetta ogni anno ad attacchi febbrili nella primavera e nell'estate. In un primo attacco del 20 aprile, l'esame del sangue dimostrò

parassiti asessuati e gameti di *plasmodium vivax*. Ricominciò lieve febbre il 25 maggio.

Il 26 maggio al mattino l'A trova in circolo « particolari stadi di macrogameti, che sembravano gli stadi di divisione e mostravano l'aspetto di particolari cambiamenti del nucleo ». La temperanza raggiunse 38,4; alla sera furono trovati schizonti endoglobulari giovanissimi. Il 27 maggio non febbre, in circolo solo schizonti in medio grado di sviluppo; il 28 venne la febbre con un tipico attacco a 40,4 con reperto parassitario comune. Il 29 la maggior parte dei mezozoiti si trasformarono in gameti e l'atteso attacco febbrile non venne più.

L'A. così descrive le trasformazioni subite dai gameti nel periodo che precedette il tipico attacco febbrile: « in un primo stadio la cromatina nucleare si raddensa in una metà del nucleo, che ha assunto la forma di fagiolo; e si raccoglie in frammenti e filamenti grossolani, fortemente colorabili, mentre l'altra metà apparentemente più grande contiene frammenti di cromatina in minor numero, più piccoli e diffusamente colorabili.

In un secondo stadio il macrogamete lascia chiaramente riconoscere due nuclei differenti: uno di questi è ripieno di grossi blocchi di cromatina, e ricorda il nucleo dello schizonte, fortemente colorabile e più piccolo dell'altro, il quale contiene solo poche e rade maglie di cromatina leggermente colorabili. Il nucleo ricco di cromatina si dispone in un piano equatoriale in procinto di moltiplicarsi. Quindi con uno strozzamento del protoplasma ed anche senza di esso, il protoplasma del macrogamete mostra due parti nettamente distinguibili: una ingrossata e pallidamente colorabile, con pigmento ammassato, l'altra più piccola più colorabile e con tipici nuclei di schizonti nello stadio di divisione nucleare. I nuclei si moltiplicano, poi la schizogonia colpisce la parte del gamete invasa dalla scissione nucleare, mentre il resto, destinato a perire, si mostra pallido con rete di cromatina diffusa. L'A. pensa che su tale dimostrazione morfologica l'ipotesi della partenogenesi dei gameti può essere affermata, e che ad essa deve essere attribuita la origine delle recidive a lunga scadenza.

L'A. ha forse veduto anche forme che gli hanno fatto sospettare la riproduzione delle semilune, ma il lavoro promesso fu forse interrotto dalla fine prematura. Una osservazione così netta e dimostrativa è rimasta sì può dire isolata, poichè le successive sono tutte meno chiare della prima descrizione, e qualcuna è una semplice affermazione senza prove. Si può anzi dire che d'allora in poi, per l'autorità dello scopritore è invalso l'uso di parlare di partenogenesi dei gameti senza cercarne più il dato dimostrativo. Tale appunto gli studiosi della scuola di Roma fanno a coloro che parlano di partenogenesi, che essi non ritengono ancora dimostrata (Bignami).

Molte ricerche ho personalmente perseguitate allo scopo di trovare la partenogenesi dei gameti in forme dimostrative: due volte sono riuscito a vedere delle forme di gameti di *terzana benigna* in sicura fase di sporulazione. Mi riservo di illustrare in una nota esplicativa i preparati che ora mostro.

Anche nei miei casi si trattava di malarici in imminenza di recidiva nel primo e durante il primo accesso nel secondo caso.

La rarità nulla toglie all'esattezza del reperto. Forse se lo studio si volgerà a determinati momenti della malattia, il reperto sarà più frequente di quanto non lo sia stato finora, dappoichè le ricerche ordinarie sul sangue si sogliono compiere ad accessi febbrili conclamati.

Dimostrata la facoltà riproduttiva dei gameti nel circolo, è facile rilevare la sua importanza causale nei riguardi delle recidive: gli attributi dell'organismo (1) sono trasferiti così al parassita; avviene per le recidive quanto accadde per l'accesso febbrile, dopo la grande scoperca di Golgi.

Ma se noi seguiamo da vicino il malarico, vediamo che l'estensione del concetto è anche più larga di quanto finora non si sia affermato.

Gli ematozoari della malaria si possono distinguere, come gli altri protozoari, in cellule, le quali si riproducono per divisione, ma che non possono ringiovanirsi, ed in cellule sessuate le quali possono ringiovanire la specie, dando luogo, attraverso ad un ospite diverso, la zanzara, le generazioni asessuate. Da queste, nelle generazioni nuove, se ne seleziona una parte, che dà origine a nuove generazioni sessuate. Si perpetua così il ciclo alterno delle generazioni asessuate e sessuate, le quali ultime sono devolute al mantenimento inesauribile della specie. Nei protozoi, come nei metazoi, le cellule non sessuate, le quali si moltiplicano per divisione, senza ringiovanirsi e senza selezionarsi in cellule sessuali, sono destinate dopo un certo numero di generazioni, ad esaurirsi ed a morire.

In esperienze, da me istituite sui protozoi (paramecium), si può seguire in maniera chiara l'alternarsi delle forme vegetative, al di fuori di qualunque elemento reattivo del terreno, con le forme di resistenza: se in una goccia pendente paraffinata noi diluiamo una ansata pullulante di parameci, nella loro forma vegetativa, assistiamo dopo qualche tempo, variabile con la vecchiaia della cultura, all'esaurirsi della forma vegetativa, che scompare per la morte e la disgregazione successiva dei singoli elementi. Senza portare modificazione alcuna alla goccia pendente, tenendola a temperatura ambiente, solo con la precauzione che essa non si essicchi, noi assistiamo dopo un periodo di tempo ciclico, al ricomparire e ripullulare delle forme vegetative. Nel liquido ambiente, al di fuori dei prodotti del ricambio dei protozoi stessi, e della disintegrazione degli elementi, che possono costituire elementi di offesa verso le forme vegetative, non può nulla esistere che faccia pensare ad una difesa organica. Ma non vi sono neppure vere condizioni ostacolanti la vita delle forme vegetative, poichè noi vediamo ripullulare dopo un ciclico periodo altre generazioni del protozoo. Anche nel Volvox si può seguire lo stesso fenomeno. Tale destino delle forme asessuate è segnato anche per i parassiti della malaria: non tutti i merozoiti, derivanti dalla schizogenesi, sono vitali: una parte muore come avviene negli altri protozoi. Nelle successive generazioni il numero dei parassiti vitali si affievolisce sempre più sino alla morte di tutte le forme vegetative. Da questa legge generale di biologia, alla quale non si sottraggono gli ematozoari della malaria, è regolato il succedersi degli episodi clinici; si esauriscono infatti per sè gli accessi febbrili della terzana benigna, mentre scompaiono anche dal circolo i parassiti asessuati. Anche nella terzana maligna, in quei casi nei quali la gravità relativa della malattia ha permesso l'osservazione, il fenomeno trova eguale conferma.

L'esame del sangue è nella tregua negativo per le forme asessuate, ed invece, è spesso positivo per i gameti. Queste cellule selezionate sono naturalmente destinate

(1) Riebold recentemente ha scritto che la recidiva è in rapporto con un cambiamento nell'organismo che ricorre ad intervalli, regolari, di natura periodica come le onde delle mestruazioni nelle donne!

a mantenere la specie attraverso un rinnovamento di vita nel corpo dell'anofele, ma esse sono anche deputate *a rinnovare le fragili generazioni nell'uomo, per mezzo della riproduzione in circolo*. Sia che l'ammalato si lasci senza cura, sia che l'ammalato sia assoggettato a cure anche intense, i gameti restano, dopo la scomparsa degli accessi, unici rappresentanti del parassita resistenti alla chinina.

Le febbri si esauriscono per sè, perchè si esauriscono le generazioni asessuate; le febbri sono troncate colla chinina perchè essa colpisce le generazioni asessuate; il ciclo di vita dei parassiti asessuati determina il ciclo della febbre, i gameti con la loro ciclica sporulazione allacciano una colla seguente generazione monogonica, una coll'altra serie gli accessi febbrili.

Le difficoltà di interpretazione clinica dei fatti osservati nei malarici, trovano così adeguata soluzione.

A me piace seguirle passo passo, anche perchè mi pare già di poter dare un utile contributo *all'interpretazione delle recidive nei soggetti curati*.

Insorge l'accesso malarico; al 3°-4° accesso cominciano a selezionarsi alcune cellule monogoniche in cellule sessuali. Comunque si esaurisca l'accesso malarico o meglio la serie degli accessi, segue un periodo ciclico di apiressia, corrispondente al tempo necessario per la riproduzione dei gameti femminili. Essa avviene entro limiti variabili forse più in apparenza che in realtà: prima che la febbre si manifesti, è necessario non solo che i gameti proliferino, ma che si raggiunga la carica parassitaria dell'organismo malato; perciò la febbre insorge dopo un periodo di tempo che sta entro limiti, se pur di poco, certo variabili.

Può mancare la recidiva a breve scadenza, o perchè la riproduzione dei gameti è un fatto insufficiente, o perchè le nuove generazioni asessuate non raggiungono la massa numerica, per deficiente attività proliferativa. Si è perciò che non raramente capita di trovare in circolo, nel periodo di latenza, parassiti asessuati, che si riproducono, in scarso numero, senza dare febbre o provocando semplicemente leggere elevazioni di temperatura, apprezzabili solo con accurate misurazioni termometriche.

Ma se si seguono tali generazioni asessuate di parassiti incapaci di dare la febbre, si vede ch'esse, senza causa apprezzabile, dopo un certo tempo, si esauriscono e scompaiono dal circolo, salvo a ricomparire dopo un periodo di tempo che anche esso ha i caratteri di ciclo. Noi non possiamo con sicurezza dire *se le recidive a lunga scadenza sono l'espressione finale di una generazione efficace, dopo un certo numero di generazioni abortive nei riguardi della febbre, oppure se i gameti, innicchiati negli organi interni, possano durare vitali senza rinnovarsi anche per parecchi mesi*. È verosimile che delle generazioni asessuate di scarsa entità si seguano ritmicamente senza dare sintomatologia clinica apparente, e forse si limitino in qualche periodo *ad una esistenza intrasplenica*: nei malarici cronici infatti spesso noi vediamo come risultato della puntura della milza parassiti asessuati, qualche volta associati a gameti, quando le ricerche sul sangue periferico hanno dato risultato negativo.

Che così si svolgano le cose, noi possiamo anche dedurre dalla constatazione clinica che la tumefazione della milza del malarico latente non regredisce, anche se per lungo tempo egli non ha febbre, talora anzi aumenta e sopravvengono delle *poussées* di dolore all'ipocondrio sinistro afebrili. Vediamo invece e con una certa rapidità scomparire il tumore di milza, anche voluminoso, quando l'infezione è realmente spenta, tanto

che clinici sperimentati si servono di questa più che di altre ricerche, per giudicare della guarigione definitiva dell'infezione.

Che le generazioni asessuate, nate in primavera, siano quasi sempre efficaci e floride, si può comprendere confrontando la vita di tanti protozoi, che appare più vitale durante la primavera. Nella vita del parassita più che nelle attività immunitarie dell'organismo trovano spiegazione le recidive preepidemiche. Dalla partenogenesi dei gameti sono rischiarate e le costatazioni a letto del malato, e il decorso epidemico della malaria *che trova nel macrogamete il sostenitore invernale per il mantenimento e la rinnovazione temporanea della specie.*

Se però la recidiva è affidata solo a *generazioni nuove* di parassiti asessuati, provenienti dai gameti, perchè *nei curati col chinino*, anche se esso è somministrato durante le tregue, le recidive si presentano lo stesso? Che la recidiva avvenga quando la cura della malaria venga sospesa, dopo la cessazione dell'accesso, è conseguenza chiara di quanto abbiamo già detto: i gameti resistono al rimedio, e quindi dopo un tempo determinato, danno le generazioni che determinano la febbre. Ma la febbre insorge anche se in circolo si trova la chinina somministrata per prevenire l'accesso. *Perchè queste generazioni di parassiti asessuati si mostrano resistenti alla chinina, quando esse, generazioni nuove, non hanno avuto la possibilità dell'abitudine al rimedio?*

Esperienze da me istituite per chiarire il fenomeno della resistenza acquisita nei protozoi, mi hanno rivelato interessanti particolari per una adeguata spiegazione. Ho coltivato in soluzione fisiologica ed infuso di fieno dei parameci, ed ho fatto numerosissimi tentativi, per conferire ad essi l'abitudine a soluzioni sempre più concentrate di chinina. Ho potuto constatare che le forme vegetative dei parameci non divengono resistenti a dosi anche piccole di chinina; così parameci nati in infuso di fieno semplice, muoiono, se passati in infuso chininico 1 per es. a 10.000. Invece in infuso fieno-chininico 1 : 10.000, fino a concentrazioni 1 : 2000 possono nascere le forme vegetative dei parameci: le forme vegetative nate in questi infusi concentrati di chinina, sono resistenti alla azione di quelle soluzioni che uccidono rapidamente le generazioni nate in soluzione fisiologica. Ciò dice che mentre è difficile, e a me non è riuscito affatto, di conferire resistenza alle forme vegetative, di un protozoo nuovo all'azione di un rimedio, le forme dello stesso ciclo parassitario possono invece vivere e compiere tutte intiere le successive fasi di sviluppo, quando *esse siano nate nell'ambiente venefico.*

La dose del tossico non deve però superare determinate concentrazione; così i detti protozoi non nascono mai in infusi di fieno chininico 1 : 1000.

Nei malarici i parassiti monogonici, nati nell'ambiente sanguigno, contenente piccole dosi di chinina, possono a somiglianza delle forme vegetative di parameciun, vivere e moltiplicarsi; bene inteso che questa resistenza al rimedio ha un limite: basta oltrepassare determinate concentrazioni di chinina, sia nel liquido di esperienza, sia nel sangue, per vedere interrotte le generazioni resistenti alla chinina.

Aggiungerò che la resistenza alla chinina è specifica e strettamente specifica: protozoi nati in chinina-fieno 1 : 2000 non resistono che poche ore alla stessa concentrazione di chinina, se somministrata sotto altra forma, (chinina per es. in soluzione fisiologica, chinina con liquido ascitico ecc). Ricordo un esperimento molto dimostrativo per le affermazioni da me fatte: resistenza delle forme nate in liquido tossico

e specificità; paramèci nati in chinino-fieno 1 : 2000 sono aggiunti a chinina-liquido-ascitico 1 : 2000; dopo poche ore i parassiti sono tutti disgregati; nei controlli vivono. Tengo in osservazione la goccia pendente paraffinata e dopo 4 giorni vedo di nuovo ripullulare le forme vegetative del protozoo; evidentemente le forme di resistenza erano rimaste nel liquido che aveva rapidamente disgregato le forme vegetative, nate in chinina alla stessa concentrazione: le nuove forme nate nella sostanza disgregatrice, resistevano ora alla stessa concentrazione, che si mostrava tossica per paramèci nati in infuso di fieno semplice.

Si comprende da ciò perchè dosi piccole di chinina, se somministrate per altra via, e quindi pervenute sotto altra forma, sono capaci di disgregare quei parassiti asessuati che erano resistenti, perchè nati nello stesso rimedio, somministrato sempre per la stessa via. Con tale constatazione sperimentale, che a noi è riuscita costante, in numerose prove, si può trovare la ragione dell'insorgere dell'accesso febbrile di recidiva anche nei curati con dosi di chinina rivolte a prevenire la recidiva stessa, dell'interruzione di esso somministrando la chinina per altra via, es. via intramuscolare.

Le percentuali delle recidive, minori nei malati intensamente chininizzati, sono spiegate dal fatto che, in certe concentrazioni alte del rimedio specifico, non nascono i parassiti monogonici e quindi vengono a mancare le nuove generazioni di origine gametica; se l'attività germinativa dei gameti così si esaurisce, le recidive non si rinnovano più e l'ammalato guarisce definitivamente dall'infezione malarica.

Volendo riassumere in poche parole il nostro concetto, possiamo dire:

1° *La serie degli accessi febbrili, nei malarici non curati, si arresta per il naturale esaurirsi delle forme asessuate dell'ematozooario, le quali con la divisione non si rinnovano e sono destinate a morire.*

2° *Cellule selezionate, le cellule sessuali o gameti, rinnovano le generazioni febbrigene, e ne mantengono la vitalità e la capacità di moltiplicazione.*

a) *per mezzo del ciclo sessuato nel nuovo ospite l'anopheles.*

b) *per mezzo dell'ariproduzione in circolo.*

3° *Alla riproduzione dei gameti è dovuto il fenomeno ciclico della recidiva, sia quella a breve che a lunga scadenza.*

4° *Ai parassiti asessuati sfuggiti all'azione del rimedio, è dovuta la ricaduta.*

5° *Le forme vegetative del protozooario della malaria non sono resistenti alla chinina, resistenti sono per sè i gameti.*

6° *Possono però divenire resistenti le generazioni asessuate se esse nascono nell'ambiente chininico. Le recidive che sorgono a malgrado della cura chininica preventiva, trovano ragione in questo fatto, sperimentalmente rivelato.*

La diagnosi di malaria latente.

Il problema della guarigione definitiva del malarico, quasi quanto quello della patogenesi delle recidive, ha in ogni tempo assillato la mente del medico.

Durante la guerra è stato sollevato ad ogni passo dai medici militari, i quali avevano l'obbligo di una rapida decisione per la dimissione dei malarici; tale problema si è ripresentato come un problema sociale di alta importanza, quando i soldati malarizzati dovevano ritornare a casa portando con sè il pericolo di una eventuale diffusione dell'infezione.

La diagnosi di malaria latente, la diagnosi rapida cioè senza lunghi periodi di osservazione, è stato un problema al quale la medicina di guerra ha portato un largo contributo sia di controllo che originale.

La maggior parte dei ricercatori si è proposto lo scopo *o di provocare l'accesso febbrile, o di mobilitare i parassiti malarici, o di metterli in evidenza anche quando essi erano in scarso numero nel circolo*, durante il periodo di latenza.

Anche prima della guerra si conoscevano delle particolari condizioni che facilmente provocavano la recidiva, e quindi erano capaci di rivelare la malaria latente nel soggetto apparentemente guarito. Per esperienza comune gli acquazzoni, portavano alla recidiva nei convalescenti appena usciti dall'ospedale o tra i lavoratori in zona malarica; io ricordo di avere appreso nel servizio ospedaliero del prof. Ascoli il metodo del bagno freddo tra una settimana di terapia e la seguente, o a cura ultimata, per mobilitare i parassiti eventualmente residuati o per provocare l'accesso. Gli strapazzi, perfino la somministrazione di alcuni rimedi come le pillole di ferro (pil. di Blaud) erano considerate come provocatrici dell'accesso malarico.

Durante la guerra si sono moltiplicati i tentativi: di proposito non ho accennato alla puntura della milza come mezzo utile a riconoscere la malaria latente, perchè i pericoli legati a tale pratica sono reali e il metodo diagnostico quindi deve essere considerato come di eccezione.

Gli espedienti svariati saggiati, vanno dall'uso di sostanze chimiche, di estratti opoterapici, di siero di cavallo, di latte sterilizzato, all'applicazione della radioterapia sulla milza, della lampada di quarzo, alla faradizzazione, alla riproduzione delle condizioni più adatte utili a provocare l'accesso malarico come il bagno, lo strapazzo fisico, l'esposizione per ore al sole. Accenno rapidamente alla tecnica usata ed ai risultati ottenuti dai principali sperimentatori per giudicare poi con uno sguardo d'insieme del meccanismo d'azione, del valore pratico dei vari metodi nei riguardi della diagnosi e della cura.

Attivazione della malaria latente. — Sono state sperimentate la stricnina, la berberina, il tartaro emetico, il neosalvarsan, la chinina, la segale cornuta ecc.

La stricnina, già sperimentata con buoni effetti da Janni, più recentemente da Di Pace, è lodata da Vecchia e Segre come mezzo provocatore dell'accesso malarico e come mobilizzatore dei parassiti asessuati e dei gameti. In venti casi, sui quali noi abbiamo tentato il metodo, esso non ci ha dato risultato apprezzabile.

La berberina che era stata adoperata da Maggiorani e recentemente da Lascarato contro la tumefazione splenica, è stata ripresa da Di Pace per la diagnosi di malaria latente, fidando nella proprietà attribuitale da Lascarato di far contrarre le lacune vascolari della milza. Su 3 soggetti l'A. ha avuto in tutti la mobilitazione dei parassiti.

Col *tartaro stibiato*, tentato per sterilizzare l'organismo dai gameti, Greig riuscì in due casi studiati a far comparire in circolo parassiti sessuati.

I medesimi risultati hanno ottenuto Bittorf, Mandoki e Maule adoperando il *Neosalvarsan*.

Con l'*arsacetina* May ha avuto il 76 % dei casi positivi.

La *segale cornuta* fu sperimentata da Neuschloss egualmente con buoni risultati.

Seguendo il metodo preconizzato da Cori, Mandoki e Maule hanno provato la somministrazione di *piccole dosi di chinina* (0,05 *pro die*); essi hanno trovato che

nel 50 % del malarici cronici si ottiene risultato positivo, ma soggiungono che il sistema di somministrazione deve essere seguito almeno per 4 settimane, per ottenere buoni risultati. In 63 casi gli attacchi febbrili sopravvennero dopo una media di 20 giorni. Gli AA. affermano che nei casi nei quali il metodo di Cori ha fallito, anche gli altri metodi, messi in onore in questi ultimi tempi, hanno dato risultato negativo.

Il siero di cavallo per iniezioni è stato adoperato da Brauer, il quale trova come effetto immediato la resurrezione e l'immissione in circolo di parassiti che prima non si riusciva a rinvenire; il momento migliore per la ricerca è dopo 4-5 ore dalla iniezione di siero.

L'iniezione di *latte sterilizzato*, usata da Sieber nella dose di 10-20 cmc. è dall'A., considerata come ottimo mezzo, risultato confermato da Neuschloss; altri (Arnsperger, Böhme) lo hanno trovato meno pratico e meno attivo. Così Brauer lo trova meno efficace del siero di cavallo; v. Draga, sperimentando su 30 casi, in 5 non ebbe reazione alcuna, in 13 elevazione immediata della temperatura, in 12 questa elevazione fu seguita dopo 14-15 giorni da recidive con parassiti in circolo; in 3 casi si trovarono parassiti indipendentemente da qualsiasi provocazione. Arnsperger trovò la mobilitazione dopo 14 giorni dall'iniezione di latte, Schittenhelm non ebbe che tempestosi rialzi della temperatura ma senza parassiti in circolo.

Thaller, oltre alle iniezioni di latte sterilizzato, crede efficaci per la provocazione della malaria latente le iniezioni di *tubercolina*, di *vaccino antitifico*, di *vaccino antigonococcico*. Uno dei metodi che è stato più largamente e da ogni parte sperimentato è l'uso dell'*adrenalina* per iniezione (1-2 cmc. di soluzione al millesimo). Le esperienze hanno origine dalle affermazioni di Frey, il quale sostenne che l'adrenalina provoca contrazione delle fibre lisce della milza e l'espulsione dei parassiti in circolo. L'azione dell'adrenalina sulla milza è stata ammessa da numerosi ricercatori ed anzi qualcuno parla addirittura di tumori di milza, che, in seguito all'iniezione di adrenalina, diminuiscono così rapidamente, se pur temporaneamente di volume, da essere bene apprezzabile anche con i comuni mezzi palpatori (Abl). Abl anzi soggiunge che questa rapida diminuzione del tumore di milza è negativa nel morbo di Banti, invece è positiva nelle malattie infettive con tumore di milza, nella leucemia, nell'ittero emolitico. Anche il fegato si comporterebbe nella stessa maniera. Neuschloss, Schittenhelm e Schlecht, Abl, Arnsperger Böhme, ecc., hanno adoperato l'adrenalina per mobilitare i parassiti malarici. L'accordo sulla innocuità del metodo è quasi unanime: l'adrenalina, tranne che nei soggetti eccitabili, si mostra innocua. Varie invece sono le opinioni sulla capacità di mobilitare i parassiti malarici e di provocare l'accesso febbrile. Per il rilievo dei parassiti in circolo è vantaggioso eseguire l'esame a goccia spessa, prelevando il sangue dopo poche ore dall'inoculazione. Neuschloss ha avuto risultati positivi (mobilitazione) nel 90 % dei casi clinicamente sospetti.

Nel corso delle prove egli ha potuto constatare che le iniezioni provocatrici avevano risultato positivo in quei casi nei quali, con la puntura delle milza, era possibile dimostrare l'esistenza di parassiti, mentre negli altri la negatività dei risultati era comune, Schittenhelm e Schlecht in un caso solo ebbero una forte immissione di parassiti in circolo; in altri casi ebbero sempre risultato negativo.

Abl vorrebbe che il metodo della provocazione adrenalinica fosse generalizzato, tenendo conto che il rimedio può essere pericoloso; nei cardiaci e nelle persone sensibili non bisognerebbe oltrepassare la dose di un milligrammo.

Arnsperger annovera l'adrenalina tra i mezzi più sicuri ; è riuscito a provocare la mobilitazione dei parassiti nel 36 % degli individui già curati. Anche Böhme ha ottenuto buoni risultati.

La regione splenica è stata presa di mira dagli sperimentatori, con vari mezzi (irradiazioni con raggi X, con raggi ultravioletti) esposizione al calore del sole, massaggio, eterizzazione ecc. Anche qui ottimi risultati con tutti i mezzi adoperati.

Thaller, per es., ha sperimentato con successo la *faradizzazione della milza*, Hoffmann, nel suo metodo complicato di provocazione, usa la faradizzazione del distretto della milza per due giorni fino all'arrossamento della pelle; Reinhardt, Muller si servono delle *irradiazioni con lampada di quarzo*; Tempini ha ottenuto la mobilitazione dei parassiti nel 35 % dei casi trattati con irradiazione di raggi X sulla milza, Pais dice che in un primo tempo con la irradiazione dei raggi X si può ottenere la mobilitazione dei parassiti. Moreau in un malato con grossa milza e senza parassiti nel sangue riuscì, dopo la prima applicazione, a provocare un accesso durante il quale si rinvennero parassiti in circolo.

Ziemann propone *docce d'aria calda*; nell'esercito austriaco, tra gli altri mezzi in uso, era anche l'applicazione di docce calde sulla regione della milza.

Oltre a questi mezzi speciali, molto in uso durante la guerra, sono stati saggiati gli espedienti noti come la *doccia fredda*, generale. Prima di essere dimessi dall'ospedale, i malarici del nostro corpo di spedizione in Macedonia erano assoggettati ad una o due docce fredde, e ad un periodo di osservazione successivo di 7-8 giorni.

Altri infine ha organizzato mezzi di provocazione della malaria latente in una serie di espedienti che talora possono apparire se non altro esagerati. Così Hoffmann comincia con un bagno di aria calda, a 55° gradi per 10 minuti, seguito da bagno a 20° per 3 minuti e per due giorni. Massaggio, faradizzazione della milza fino ad arrossamento della pelle per due giorni; esercizi muscolari, docce calde e fredde, compresse calde sulla regione splenica, poi un giorno di riposo. I parassiti in circolo erano cercati in goccia spessa, immediatamente dopo ciascuna provocazione e 6 ore dopo, come pure l'esame del sangue veniva eseguito ogni volta che un disturbo dello stato generale, un aumento della temperatura facessero sospettare una manifestazione clinica di malaria. Su 482 guariti clinicamente, che avevano la malaria dal 917 sottoposti alla provocazione, fu constatato il parassita della malaria nell'8,5. % Sintomi clinici di malaria furono constatati solo in 4 dei 41 positivi. Nel maggior numero dei casi furono trovati parassiti dopo le prime tre o quattro-provocazioni, in qualcuno dopo dodici tentativi di provocazione. Per lo più si trattava di gameti lanciati in circolo, ma qualche volta si rinvennero anche dei parassiti del ciclo asessuato. Arnsperger così descrive il suo metodo perfezionato : dopo la cura di chinino si pratica la prima iniezione di latte ; nella settimana successiva faradizzazione della milza, doccia della milza, bagno faradico ; all'8° giorno seconda iniezione di latte, in seguito marcia continuata e alla fine della seconda settimana, una sola iniezione di adrenalina ed ipofisina, colla quale finiva la provocazione di 14 giorni. Durante questi periodi si deve fare l'esame del sangue ogni due giorni. Nel 36 % circa dei casi curati, col mezzo della « provocazione perfezionata » si poteva dimostrare l'esistenza ancora della malaria.

May provò l'azione del *sole molto caldo* (80 % di risultati positivi).

Io ho sperimentato su un numero non elevato di casi che erano stati ben curati

con la chinina, i principali mezzi di provocazione della malaria latente; il bagno freddo, la stricnina, la adrenalina, le iniezioni di siero di cavallo, le iniezioni di latte sterilizzato. Inconvenienti avuti: con la adrenalina se portata alla dose di 2 mmgr. tremito, agitazione dell'ammalato, senso di malessere e di soffocazione. Con l'iniezione di latte sterilizzato: accesso febbrile nelle prime 24 ore indipendentemente dalla recidiva malarica, col siero di cavallo accidenti serici a distanza di sei sette giorni dalla prima iniezione. Gli altri mezzi innocui; ho cercato i parassiti in circolo dopo 4-5 ore dalla provocazione, ho misurato esattamente la temperatura ogni tre ore. In nessuno dei miei casi sono riuscito a mobilitare i parassiti, in nessuno a provocare l'accesso febbrile. Naturalmente l'osservazione è stata limitata ad un periodo di tre settimane, perchè mi pareva eccessivo attribuire al mezzo provocante un qualsiasi accidente il quale potesse capitare nei giorni successivi.

A questa necessaria limitazione mi portavano l'esperienza del passato, l'esperienza recente fatta durante l'inverno 918 nella sezione specializzata per malarici della Clinica Medica di Roma. Avevo sottoposto una serie di malati divisi a gruppi, a differenti sistemi di terapia chininica, somministrando il rimedio a dosi varie, per periodi e vie differenti. I malati, che erano sufficientemente curati, erano poi tenuti in lunga osservazione, con esami ripetuti del sangue a breve intervallo di tempo. Quasi tutti i malarici ad un certo punto, a distanza varia di tempo, cominciavano a presentare parassiti nel circolo (gameti, talora schizonti). Questa immissione di gameti o di parassiti asessuati in circolo talora non era accompagnata da elevazioni di temperatura, e da nessuna sofferenza da parte del malato; talora erano piccole elevazioni della temperatura, che solo il termometro ci rivelava, ma che non erano avvisate dal malato; talora dolori splenici accompagnavano il rilievo microscopico; talora infine sorgeva un accesso febbrile, che era seguito da altri accessi, i quali spontaneamente si lasciavano esaurire.

Questo rilievo ho voluto portare perchè esso dimostra che, prolungando l'osservazione per qualche tempo nei malarici, curati e non guariti, come episodio naturale, noi possiamo avere l'accesso febbrile o anche senza febbre la inondazione in circolo dei parassiti; tali fatti potrebbero essere attribuiti ad un metodo qualsiasi di provocazione, se l'osservazione si prolunga troppo.

Noi non possiamo in verità non essere diffidenti sui risultati da tutti ottenuti e con qualunque mezzo: è certo impressionante che ogni mezzo sia buono a provocare la malaria latente, nel 30-80 % dei casi, dall'adrenalina, all'ipofisina, alla berberina, dal chinino al salvarsan, dall'arsacetina al tartaro stibiato, dalla doccia calda, alla doccia fredda, dalla fatica muscolare al sole cocente, dal massaggio alla irradiazione, alla compressa calda nella regione splenica, dal siero di cavallo, alla iniezione di latte sterilizzato!

Si noti che per parecchi dei metodi descritti l'osservazione si è prolungata per molti giorni e talora i mezzi di provocazione sono stati usati fin per quattro settimane: non è chi non veda che in questo spazio di tempo molte inondazioni naturali e recidive ordinarie possono sorgere in soggetti, incompletamente curati e non guariti.

Un altro rilievo riguarda il materiale di osservazione, costituito da malati che in precedenza erano stati curati con i più variati sistemi; esso è vario per i vari autori, i quali nulla hanno cercato, per mettersi nelle condizioni da potere confrontare i resul-

tati: noi vediamo risultati positivi che vanno dal 9 % Böhme all'80 % May, che ci fanno dubitare che, mentre in alcuni casi trattavasi di malarie con comuni recidive, in altri trattavasi addirittura di malarici in gran parte guariti.

Se è lecito sospettare che nelle cifre comunicate molto elevate entri in buona parte la coincidenza naturale dell'entrata in circolo dei parassiti, con accessi ordinari di recidiva, non v'ha dubbio però che con la maggior parte dei mezzi usati, per esperienza quasi concorde, si riesce più facilmente a mettere in evidenza parassiti nel circolo, determinandone l'immissione dagli organi interni.

Un punto fondamentale comune noi troviamo in quasi tutti i metodi che agiscono per via generale, o meglio che non sono rivolti con applicazioni topiche sulla milza: il carattere comune di questi espedienti usati per la provocazione, è che essi tutti sono capaci di determinare improvvise o spesso considerevoli turbe circolatorie: così è noto che le docce calde e fredde, i bagni, come gli acquazzoni, lo strapazzo fisico, come l'esposizione al sole, comportano accelerazioni circolatorie, e modificazioni vasomotorie notevoli. Anche alcuni medicamenti, come l'adrenalina, l'ipofisina, ai quali si è voluto attribuire un effetto sui vasi della milza, che contraendosi espellerebbero in circolo i plasmodi della malaria innicchiati in essa, provocano modificazioni circolatorie notevoli (aumento della pressione e fatti vasomotori constatabili facilmente, pallori, tremiti, sudorazioni, ecc). Noi non siamo mai riusciti a vedere diminuzione, apprezzabile con la palpazione, del volume della milza, in seguito a propinazione di adrenalina, tanto meno abbiamo veduto scomparire rapidamente dolori da tumori di milza acuti in seguito all'uso di questo rimedio.

Anche a proposito delle iniezioni di latte sterilizzato, le teorie più arrischiate sono state sostenute: il latte sterilizzato provocherebbe una riattivazione del protoplasma, e quindi anche dei protozoi malarici; nello stesso senso agirebbe il siero di cavallo (Weichardt e Schrader). In verità ho veduto seguire fatti vasomotori notevoli dopo l'iniezione di latte sterilizzato, non escluso un intenso brivido che ha preceduto la febbre, ho veduto all'iniezione di siero di cavallo seguire accidenti serici del tipo anafilattico, ed è nozione comune quanto il dramma vascolare domini nello choc anafilattico; per tali ragioni io penso che, se anche non si possa escludere una azione di certi medicamenti sulla milza, si deve ritenere che *è sufficiente l'azione generale perturbatrice della circolazione e specialmente il fenomeno vasomotorio per spiegare la mobilitazione dei parassiti.*

Sui particolari espedienti che agiscono sulla milza come irradiazioni coi raggi X, ho scarsa personale esperienza: su due casi di malaria cronica, nei quali la radioterapia fu tentata, nessun effetto utile si ottenne nei riguardi della provocazione. Non ho nessuna esperienza personale delle irradiazioni con la lampada di quarzo, con la faradizzazione della milza: penso però che i disturbi circolatori locali possono avere la medesima influenza per la mobilitazione dei parassiti malarici che si trovano nella milza.

Se i fenomeni vasomotori e circolatori in generale ci spiegano l'immissione dei parassiti in circolo, essi non ci rendono conto dello scoppio dell'accesso febbrile, per il quale noi sappiamo ch'è necessario che le generazioni parassitarie raggiungano una determinata massa numerica. Con ogni verosimiglianza in un certo numero delle osservazioni in causa, covava l'accesso febbrile, e la coincidenza fa apparire come conseguente quello che è occasionale. In qualche caso però l'esame del sangue, prima della provocazione, era negativo e dopo qualche giorno da essa si ha l'accesso febbrile. L'esperienza

viene in nostro aiuto ed essa ci conferma che in determinate contingenze, (acquazzoni, esposizione al sole, lunghe marce, ecc.) i parassiti malarici si moltiplicano rapidamente di numero in soggetti in cui la malattia taceva. I sostenitori dell'immunità parziale acquisita pensano in tali casi ad un improvviso dileguarsi di tale immunità, noi, per le ragioni già esposte, non possiamo convenire in tale modo di vedere. Studi moderni sulla provocazione chimica della partenogenesi o per meglio dire sull'*accelerazione del fenomeno di riproduzione partenogenetica*, ci indurrebbero a pensare che con l'immissione in circolo di forti quantità di parassiti sessuati, si stabilisca su di essi uno stimolo rapido alla produzione di generazioni vitali, capaci di determinare l'accesso. Forse nelle recidive primaverili e nelle recidive estive, nel mutamento della temperatura e dei complessi fattori climatici, che a noi non è dato di apprezzare, si devono contenere stimoli alla riproduzione rapida e massiva di forti generazioni.

Oltre ai mezzi di provocazione della malaria latente ricordo uno dei mezzi già in uso per scoprire i parassiti malarici in circolo, quale è quella dell'esame del sangue su goccia spessa (Ross). Guidato da tale concetto il Basile, nella Clinica di Roma, ha istituito delle esperienze per un metodo utile a scoprire i parassiti contenuti per es. più che in una goccia di sangue in parecchi cmc. di sangue. Egli libera il sangue dalle emazie con un siero emolitico per le emazie umane, siero che lascia intatti i parassiti della malaria, e, centrifugando, può ottenere dei preparati che mettono in evidenza anche rarissimi parassiti in circolo, con tutte le finezze strutturali.

Se molti autori si sono occupati della provocazione della malaria latente, e numerosi metodi più o meno innocui e pratici sono stati escogitati, la ragione è riposta nella utilità che tale metodo può offrire al medico, nei riguardi della profilassi e della terapia della malaria. Conoscere se il malato di malaria è realmente guarito dalla infezione, ha importanza individuale e sociale. *Individuale* perchè la cura potrà avere un limite solo dalla esatta conoscenza della presenza del parassita nell'organismo; *sociale*, perchè l'ospite di parassiti malarici è la fonte di infezione, l'anello di congiunzione tra un anno epidemico e l'altro. La profilassi delle recidive quindi è non solo di pertinenza del medico curante per l'ammalato, ma di pertinenza dell'igienista nei rispetti delle popolazioni abitanti in luoghi palustri. La malarizzazione di individui abitanti in luoghi palustri e non malarici avvenuta durante la guerra ha dato all'argomento un valore che già era noto, ma che ha acquistato una proporzione finora sconosciuta, la difesa cioè di intere regioni indenni da malaria, da eventuale sviluppo o resurrezione di essa, là dove la endemia malarica non è più rimasta se non un ricordo.

Per gli scopi pratici individuali e sociali noi pensiamo che la provocazione della malaria latente può diventare un mezzo di uso comune nelle mani dei medici ai quali è affidata la salute di popolazioni di luoghi palustri: alcuni pensano che a queste regioni d'indole generale si devano aggiungere altre particolari ragioni, che consigliano, nel corso della cura, la provocazione della malaria latente. Essi pensano che con l'immissione dei parassiti asessuati in circolo, noi ci troviamo nelle migliori condizioni per aggredire col rimedio specifico, la chinina, i parassiti malarici; poichè fino a che essi rimangono innicchiati nella milza, si difendono meglio dall'azione dannosa del rimedio. L'affermazione non ha nessun particolare fondamento dimostrativo; forse il reperto di parassiti nella milza mentre il sangue periferico ne è privo, nei malarici già curati, e nei malarici cronici, è stato il criterio direttivo di questa credenza. Noi dubitiamo che i parassiti

innicchiai nella milza siano meno attaccati dalla chinina; pensiamo che, se pure col metodo si potessero più facilmente distruggere i parassiti asessuati, resterebbero sempre resistenti i gameti, ad assicurare le generazioni successive. Per quel che abbiamo già detto, è invece verosimile che il più frequente reperto parassitario della milza dipenda dal fatto che le piccole generazioni asessuate che derivano dalla ciclica riproduzione partenogenetica dei gameti femminili e che alla loro volta si selezionano per dare origine ad altri gameti, avvengono nel letto vasale della milza; nei malarici intensamente chininizzati la puntura della milza non dimostra parassiti asessuati e al più solo gameti.

Sulla cura.

Lo studio della patogenesi delle recidive e dei problemi della malaria latente ci hanno già messi sull'avviso che la cura in genere della malaria, della malattia in cui ogni vertenza poteva sembrare risolta è irta di difficoltà, non solo nella scientifica interpretazione di alcuni fatti, ma nella pratica esecuzione. Nella mia relazione critica non accennerò nemmeno a quanto è noto da tempo immemorabile sull'azione della chinina e sul valore del rimedio. Chi ha curato i malarici, sa quali miracoli si possono compiere, sa quali risultati si possono ottenere nei comuni malati, specialmente se sottoposti in passato a somministrazioni di rimedio irregolari ed insufficienti. Io sono sicuro che quanti hanno affrettatamente scritto a proposito della chinina, manifestando la loro sfiducia, durante il periodo ansioso della guerra, avranno tempo per ricredersi, nella serena osservazione del tempo di pace.

I concetti espressi a proposito della recidività ci dispensano dall'insistere ancora sulla resistenza del parassita malarico alla chinina.

Il rilievo della insufficienza della chinina a sterilizzare il malarico, ha provocato ipotesi nuove, e, nella pratica, metodi curativi che si sono aggiunti ai non pochi esistenti; ha provocato tentativi con altri rimedi, guidati sempre dal desiderio di trovarne uno che realizzasse la completa sterilizzazione dell'organismo.

Una novità nel modo di intendere la resistenza del parassita malarico di fronte all'azione della chinina portano i lavori di Teichmann. Egli parte nel suo studio da constatazioni di fatto:

1. una serie di malati, non profilassati, sono curati per malaria contratta di recente, con cura intensa, secondo lo schema di Nocht. Essi sono guariti immediatamente col controllo di lunga osservazione 5-6 (settimane).

2. una serie di malati già profilassati prima di contrarre la malaria, lungamente e variamente curati durante la malattia, presentano recidive regolarmente. Di questi in un primo gruppo si trovano parassiti dopo la cura nella tregua di apiressia o a lunga distanza, dopo la somministrazione della chinina o anche nel primo giorno appena sospesa la cura. Col ricominciare della cura spariscono i parassiti; nel secondo gruppo la ricomparsa dei parassiti avveniva, accompagnata o non da accessi febbrili, perfino negli ultimi giorni della cura principale (una settimana) oppure nei giorni di somministrazione della chinina con lo schema per i convalescenti. In un terzo gruppo di malati sotto l'effetto della chinina si assisteva alla comparsa di parassiti malarici e alla loro permanenza a malgrado della somministrazione di dosi massive di chinina, ossia i malati, a malgrado della chinina, divenivano portatori di parassiti malarici.

Di questi due ultimi gruppi l'A, ha osservato 24 malati: essi furono sottoposti

ad una cura intensa di chinina e dopo molti mesi scoppiò di nuovo l'accesso febbrile, ma con parassiti di terzana benigna, mentre prima erano affetti da terzana maligna con parassiti di praecox in circolo. L'A, esclude che in tutti i casi possa trattarsi di scarsità di cura o di mancata ingestione di chinina, che per di più è stata anche somministrata per via sottocutanea ed endovenosa. Egli crede invece che in tutti esista una causa comune. Per le differenze tra i casi recenti facilmente guaribili e i casi cronici e profilassati col chinino recidivanti e resistenti, egli pensa ad una particolare azione della chinina in questi casi. Ma invece di riferire come si suol fare, l'inattività della chinina ad una *resistenza acquisita* dei parassiti egli trova la ragione *in una abitudine da parte dell'organismo alla chinina*, abitudine che si tradurrebbe in una distruzione del rimedio a tal punto, che ne verrebbe a mancare l'azione sui parassiti. Le cellule del corpo e di determinati organi divengono, secondo l'A, attivi sotto il continuo stimolo dell'alcaloide, che gradatamente si abituano a dissolvere e a distruggere, di modo che nelle introduzioni di chinina progressive, ne penetrano quantità sempre più piccole nella circolazione. L'organismo in generale distrugge già per sé una certa quantità di alcaloide: nell'eliminazione per le urine si trova sempre il 40 % del chinino introdotto e nelle feci non se ne trovano che tracce trascurabili. Secondo l'A. solo quella parte di chinina che passa nelle urine ha avuto nella circolazione la capacità di agire sui parassiti. Guidato da questo concetto, tutto personale, egli ha dosato nelle urine dei malarici assoggettati alla chininizzazione la quantità di chinina eliminata, per vedere se i malati cronici, che si mostrano ribelli alla cura, di fronte all'individuo nuovo al rimedio, o affetto da malaria primitiva, senza che per l'innanzi fosse stato profilassato, si mostrassero differenti ossia se eliminassero meno chinino.

Contemporaneamente ha analizzato il sangue per dosare il contenuto in chinina dopo le iniezioni intravenose. La ricerca della chinina è stata fatta per mezzo dell'estrazione con etere e il dosaggio col reattivo di Giemsa. Il risultato è giudicato dal colore gialletto per le tracce di chinina, dal maggiore o minore intorbidamento per le quantità crescenti.

Con lo stesso metodo sono state esaminate le urine nelle varie emissioni e il risultato è giudicato coll'approssimazione che poteva fornire l'intorbidamento.

Secondo i risultati ottenuti da Teichmann, esiste una marcata differenza nell'eliminazione della chinina tra i non abituati al rimedio e tra gli abituati: nel sangue inoltre dei non abituati si trova più alcaloide che non in quello degli abituati. Ai reperti delle analisi corrispondono le sindromi cliniche più intense e più durature nei non abituati che negli abituati.

Negli abituati l'A. ha trovato con costanza che l'eliminazione è *minore, dura poco tempo, spesso comincia con ritardo*.

Tale differente comportamento nell'eliminazione dura un certo tempo negli abituati alla chinina, poi scompare. L'a. conclude che l'organismo abituato alla chinina è divenuto capace di arrestare una certa quantità di chinina introdotta e di distruggerla di modo che solo una certa parte della chinina introdotta circola come tale e produce il suo effetto, mentre che il resto è distrutto e sotto altra forma viene eliminato.

La concezione di Teichmann è davvero suggestiva e si presterebbe a spiegare molti fenomeni clinici del trattamento chininico.

Prima di ricordare i risultati ottenuti da altri, poche osservazioni sulle esperienze di Teichmann.

L'eliminazione frazionata della chinina è variabilissima da soggetto a soggetto, anche se esso sia nuovo al rimedio. L'A, per quanto il suo sia un lavoro di confronto, non ha stabilito quanto è dovuto alla variazione individuale indipendentemente dalla infezione malarica e dall'abitudine o non alla chinina. Il metodo di esame poi è tutt'altro che esatto, trattandosi di un metodo colorimetrico approssimativo: è d'altra parte insufficiente allo scopo un esame approssimativo della quantità di rimedio contenuta in una parte dell'urina eliminata. Sarebbe stato necessario dosare per ogni giorno la quantità totale eliminata; anche quando si proceda con metodi esatti si trovano errori nel riportare la dose trovata per es. in 200 cmc. alla quantità totale eliminata, da far perdere ogni fede nel valore delle determinazioni dell'alcaloide. Nelle determinazioni sul sangue l'A. poi non tiene conto del peso del corpo e della corrispondente massa del sangue, sì che le cifre ottenute su 20, su 80 cc. di sangue perdono ogni valore dimostrativo: ben inteso che si troverà più chinina, a parità di dose iniettata, in un individuo di 50 kg. di peso che non in uno del peso di 80 kg.

Rispetto alla parte teorica possiamo dire che non è strettamente conseguente indurre che la chinina è distrutta se gli effetti tossici sono meno intensi negli abituati rispetto ai non abituati. È opinione diffusa tra i farmacologi è vero che le sostanze organiche (alcool, morfina, ecc.) sono più sopportate dagli assuefatti, perchè questi organismi imparano ad ossidarle, e a distruggerle più facilmente; ma i farmacologi stessi riconoscono che l'abitudine del protoplasma a determinati veleni è anche indipendente dalla distruzione di essi; l'arsenico per es. non è distrutto dagli arseniofagi, i quali possono prendere e abituarsi per qualunque via a dosi mortali; le amebe di acqua dolce possono adattarsi alla vita nell'acqua salata, quelle stesse amebe che se passate rapidamente dal loro ambiente di vita naturale ad altro salato, muoiono rapidamente. L'assuefazione ai rimedi è qualche cosa di più complesso dell'ossidazione e dell'assorbimento per il tubo gastro enterico; essa resta ancora una delle proprietà vitali, nelle quali l'analisi scientifica si è dimostrata finora una vana impresa.

Neuschloss confermò in parte le osservazioni e le conclusioni di Teichmann, ma le sue ricerche hanno lo stesso vizio d'origine nella metodica seguita. I controlli di Schittenhelm hanno garanzie maggiori di esattezza, poichè è seguita l'eliminazione totale e controllata con soluzioni titolate di chinina; l'A. stesso riconosce che le sue non possono essere considerate come ricerche esatte quantitative. Ad ogni modo egli trova che una variabilità individuale esiste tra i vari soggetti, che la stessa variabilità si ritrova tra i malarici assuefatti e non. Alle stesse conclusioni è arrivato Böhme.

Loewestein e Neuschloss trovano che le conclusioni di Teichmann sono vere solo per il rimedio somministrato per via sottocutanea (!): essi non tengono conto di quella variabilità individuale di assorbimento che aveva deciso il Teichmann stesso ad escludere la via sottocutanea nell'esperimento. Hartmann e Zila usando il metodo di Meyer per isolare la base chininica e per determinare l'eliminazione per pesata, non hanno potuto riscontrare differenza apprezzabile nell'eliminazione tra gli abituati e i non abituati. Giemsa e Halberkan infine riconoscono che il loro reattivo, usato da Teichmann, si presta per analisi qualitative e non quantitative; con metodo quantitativo essi trovano che le conclusioni di Teichmann sono lontane dalla realtà. L'edificio adunque creato da Teichmann è crollato dinanzi al controllo con metodi di ricerca più esatti.

Gli insegnamenti sulla patogenesi delle recidive, e sul modo di produzione delle generazioni monogoniche resistenti, sono la guida per stabilire i criteri generali sulla terapia della malaria resistente e sulla prevenzione delle recidive. È necessario prima però passare in rapida rivista i tentativi fatti

- a) per sostituire alla chinina altri mezzi terapeutici.
- b) per trovare rimedi che associati alla chinina ne rendessero più attiva l'azione.
- c) per regolare il metodo di cura nelle dosi e nelle vie di somministrazione.

Ancora il *Bleu di metilene*, introdotto nel 91 da Ehrlich e Guttman, è salito per qualcuno agli onori di rimedio specifico della malaria. Boinet si loda dell'uso del Bleu contro gli accessi malarici, lo trova migliore se associato alla chinina e all'arsenico. Arnsperger è riuscito a guarire con dosi di gr. 1,50 al giorno casi resistenti alla chinina. Vörner lo loda se associato alla chinina e nelle emoglobinurie anche da solo.

Noi abbiamo sperimentato in Clinica il bleu di metilene; abbiamo trovato che esso è privo di qualsiasi efficacia sui parassiti e sull'accesso febbrile. Kalberlah e Schlossberger, Weiland dichiarano egualmente inefficace il bleu di metilene.

Il tartaro emetico fu saggiato con buoni risultati da Rogers, usato per via endovenosa, in due casi di terzana maligna che presentavano numerosi gameti in circolo. In tutti e due i casi in breve tempo e dopo una e rispettivamente due iniezioni di tartaro emetico non si trovarono più gameti. Il rimedio però si è mostrato inefficace sui parassiti endoglobulari di terzana benigna: Rogers consiglia il tartaro stibiato contro i gameti.

Brodribb in 4 settimane con il tartaro stibiato vide scomparire le semilune: per coloro che si contentano di attendere 4 settimane per giudicare dell'effetto di un rimedio continuamente somministrato bisogna ricordare che anche senza cura scompaiono dopo un certo tempo i gameti dal circolo.

Vennero subito le smentite alle affermazioni di Rogers: Powel e Bana trovano che nella terzana benigna e nella maligna il tartaro emetico non mostra influenza alcuna sui parassiti (siano gameti, siano parassiti asessuati), nè sul decorso della malattia. Greig vede comparire mentre cura un malato di leishmaniosi col tartaro emetico, parassiti malarici nel sangue circolante; Low e Newham in un paziente di terzana maligna con anelli e semilune in circolo, trova senza effetto alcuno l'uso del tartaro stibiato. Stephens, Yorke, Blaklock, Macfie e Cooper infine, dopo accurate esperienze, concludono che le iniezioni intravenose di tartaro emetico non provocano la scomparsa dal sangue periferico dei parassiti di qualunque specie e in qualunque stadio.

Col *cloridrato di emetina* sono stati fatti tentativi da Ségal e David ma i risultati non sono comparabili a quelli ottenuti con la chinina, sebbene gli AA pensano che qualche vantaggio i malati possano ritrarre da questa cura. Noi abbiamo veduto insorgere accessi malarici, con parassiti in circolo, in dissenterici amebici a lungo curati con l'emetina, anche durante la cura.

Il *manganese colloidale* si è dimostrato assolutamente inefficace nelle mani di Low in casi di terzana benigna.

Tra i preparati arsenicali il *Salvarsan* e il *Neosalvarsan* sono stati più largamente sperimentati ed usati nella cura della malaria acuta e cronica. Silatscher in 100 casi ha impiegato il Neosalvarsan per via endovenosa. Egli trova che il mezzo è inferiore alla chinina; anche quando si impieghi in associazione con la chinina per sterilizzare il malarico, bisogna ricorrere a prolungate somministrazioni di questo ultimo per bocca.

Summa trova che il Salvarsan non è un mezzo ideale di terapia antimalarica: dopo poco tempo dall'intenso trattamento, si possono ritrovare in circolo parassiti del ciclo asessuato, anche se il malato va in luogo esente da malaria.

Pollock ha potuto constatare durante una cura arsenobenzolica lo sviluppo di una malaria terzana maligna con parassiti in circolo. Weiland ha tentato la cura salvarsanica (via endovenosa 4 iniezioni da 0,45, 0,60) in 45 casi: sei a cura espletata ebbero rinnovati accessi malarici, altri 39 non ebbero attacchi, finchè rimasero in osservazione (4 settimane), e l'esame del sangue riuscì negativo. Altri contributi sull'arsenobenzolo riguardano esperienze molto limitate su poche osservazioni talora su una sola osservazione (Moreau, Bogan, ecc.): qualcuno infine come Stein Benno mette in dubbio perfino l'azione del rimedio sulle forme piccole anulari di terzana maligna. Oltre al Salvarsan e al neosalvarsan sono stati tentati nella cura della malaria il Salvarsan di rame e d'argento: i risultati sono stati inferiori a quelli ottenuti col neo-salvarsan (Kalberlah e Schlossberger). Invece l'accordo è pieno sull'utilità della combinazione chinino-salvarsanica (Ravaut e de Kerdrel, Brulé e Jolivet, Mühlens, Lehotay, Moreau, Wörner).

Böhme ha provato la cura mista chinino-salvarsanica in 214 casi. Undici di essi ebbero ricadute durante la cura, due furono rimandati dopo la loro uscita dal lazaretto, in totale 6,1 % di ricadute in confronto del 13,5 % con la sola cura chininica. Falconer e Anderson nelle forme gravi e resistenti hanno associato alla chinina il Galil con effetti utili, ma la chinina rimane sempre il rimedio di elezione. Il *diarsenol* e l'*ectine* sono state tentate da Neff e rispettivamente da Bots con buoni risultati sui parassiti asessuati ma in pochi casi.

Sull'*Optochin*, idroclorato di idrocupreina, consigliata da Meyer, Lackmann e Wiese riferiscono, che la febbre cade in seguito alla prima somministrazione del rimedio: i parassiti scompaiono al 2°, 3° giorno. Su 6 casi di terzana primaverile regolarmente controllati il rimedio ha fallito in 1 caso.

Lehotay non crede di poter dare un giudizio definitivo, Kalberlah e Schlossberger la giudicano inferiore alla chinina.

Gli stessi Kalberlah e Schlossberger ebbero risultati completamente negativi in esperienze istituite sulla *Tripaflavina*, che essi avevano sperimentato nella speranza che attivo contro il parassita malarico si mostrasse il gruppo ortochinoide.

La *chinoidina* è stata usata con buoni effetti da Teilang; secondo questo autore, che ha impiegato il rimedio in pillole da 15 cgr ciascuna, 4-8 pillole al giorno, qualche volta il rimedio risponde meglio della chinina. Con la chinoidina però noi ci allontaniamo poco dal rimedio consigliato dagli antichi nella malaria: in realtà la chinoidina è un residuo di aspetto resinoso, che si ottiene nell'estrazione della chinina dalla corteccia di china; contiene cinchonina e chinina. Nella clinica medica di Roma per consiglio del prof. Ascoli il dott. Silvestri ha sperimentato la chinoidina sotto forma di solfato di chinoidina.

Tale preparato, a dosi curative, diede disturbi gastro-intestinali considerevoli che ne impedirono l'uso, sebbene l'effetto antimalarico si mostrasse manifesto nei casi che tolleravano relativamente il rimedio. La ragione dei disturbi fu studiata dal dott. Silvestri che ha trovato la miscela chinina-cinchonina notevolmente più tossica di ciascuno degli alcaloidi separati. La cinchonina era stata tentata da gran tempo nella malaria,

ma i risultati ottenuti non erano stati incoraggianti. Resi edotti della tossicità della miscela chinina-cinconina, l'esperimento si è rivolto all'uso della cinconina pura precisamente del solfato di cinconina. La cinconina si è dimostrata praticamente in numerosi casi controllati con l'esame del sangue, efficace quanto il chinino e priva di qualsiasi inconveniente se si eccettui qualche lieve capogiro e senso di secchezza alla gola, per le dosi massive di due grammi nelle 24 ore. E la febbre e i parassiti della serie monogonica scompaiono rapidamente dal circolo (1-2 giorni) le recidive si comportano come per i curati con la chinina.

Per il costo della cinconina, se l'estrazione potrà essere fatta su larga scala, perchè alcune cortecce di china rifiutate sono ricche di cinconina, noi pensiamo che all'alcaloide sia riservato un largo uso per l'avvenire. La contraddizione con l'esperienza del passato dipende dal fatto che secondo noi in passato non si sono preoccupati della purezza dell'alcaloide ed hanno sperimentato con cinconina mista a piccole quantità di chinina; essa ha dato gli inconvenienti che a noi ha mostrato la chinoidina.

Un prezioso ausilio può divenire la cinconina nei casi di intolleranza della chinina, nei quali la terapia della malaria diviene per il medico un problema di difficile risoluzione. Tra gli incidenti gravi della terapia chininica nei malarici è l'emoglobinuria da chinina: sono noti casi di emoglobinuria grave provocati da dosi anche minime di chinina come 10 ed anche 5 cgr. Di fronte a tali casi il medico trovasi nel grave bivio di lasciare il malato ai danni della malaria grave o di tentare altri succedanei tra i quali il più noto è il salvarsan, sebbene unanimemente si riconosca l'inferiorità di esso in confronto con la chinina. Il prof. Ascoli ha provato la cinconina nei malarici con emoglobinuria da chinina, dacchè nella nostra clinica stessa per suo consiglio era stata dimostrata l'efficacia della cinconina nell'infezione malarica. D'altra parte a conforto della nostra esperienza clinica, era stato pubblicato il risultato di tentativi di Rogers, del tutto favorevoli alla specifica efficacia della cinconina nella malaria. In due casi il tentativo, prima prudente poi a dosi curative, non ha mostrato nessun inconveniente. In uno dei malarici nel quale dosi di 10 cgr. di chinina determinavano una immediata grave emoglobinuria costantemente, furono sopportate dosi curative di cinconina per lungo tempo somministrate. I due fatti messi in luce con rigorosa esperienza, la specifica costante azione parassitocida della cinconina e la tolleranza per essa da parte degli emoglobinurici da chinina, hanno risolto due problemi di grande importanza per la pratica medica.

I fautori della cura chininica pura sono tutti d'accordo nel precetto, che un autorevole sostenitore ha nell'Ascoli: *usare il rimedio a dosi forti da un grammo e mezzo a due al giorno, fare cure intermittenti, prolungare la terapia.*

Le discordie cominciano sulla via da usare per la somministrazione del rimedio: fautori della *via boccale*, che sono il maggior numero, dicono che essa non ha nulla da invidiare alle altre vie di somministrazione, per l'utilità, e che anzi è priva degli inconvenienti delle altre due sottocutanea ed endovenosa, senza dire che è anche la più comoda, considerando specialmente che si tratta di una cura molto lunga.

Le iniezioni sottocutanee più sperimentate e lodate sono quelle preparate secondo la formola Gaglio, il cui nome non sempre è onestamente riconosciuto, e per quasi unanime consenso, è preferita la diluizione di un grammo in 5 o dieci cmc. di liquido. Così si evita il dolore, i nodi consecutivi alle iniezioni, si evitano secondo al-

cuni le facili suppurazioni. Ma anche per la somministrazione sottocutanea della chinina alla diluizione è stato attribuito un valore curativo differente. Così Pende, e dopo di lui altri, hanno trovato conveniente e sommamente utili le ipodermoclisi chininizzate.

Altri si ripromettevano dalle iniezioni endovenose una azione più rapida e più intensa, ma non si può innalzare la via a sistema di cura, poichè le recidive sono sopravvenute lo stesso e il metodo va riservato per casi particolari come perniciose nelle quali può essere conveniente fare arrivare rapidamente e a dosi massive il rimedio.

Altri ha trovato che è preferibile specialmente nei casi che mostrano resistenza al rimedio, mutare la via di somministrazione, perchè con le medesime dosi ed anche per dosi minori, si possono conseguire quegli effetti non ottenuti con la prima via di somministrazione, qualunque essa sia stata. Si appoggiano per sostenere tale concetto (Pontano) su constatazioni cliniche e su fatti sperimentali. Si tratterebbe di evitare una resistenza al rimedio o meglio una resistenza strettamente specifica alla forma del rimedio. Mutando via di somministrazione, si muterebbe forma al rimedio, che arriva in contatto coi parassiti.

Altri infine pensano che la chinina è più utile se associata nei malarici cronici alla terapia salvarsanica, e stabiliscono un sistema di terapia mista chinino-salvarsanica di cui i vantaggi sarebbero una più facile sterilizzazione dei portatori di parassiti e un miglioramento rapido dello stato generale. (Lehotay, Neuschloss, Schittenneln e Schlecht).

Un buon numero di autori, specialmente inglesi, ha confessato il suo entusiasmo per la associazione chinino arsenicale, che va ancora sotto il nome di metodo italiano.

Sorvolo sul tempo di somministrazione; è esperienza comune che si può prevenire l'accesso di terzana benigna, con la somministrazione 8 ore prima dell'accesso della dose curativa di chinina, ma in un problema complesso, quale è quello della malaria recidivante, questo dettaglio ha perduto della sua primitiva importanza. A me piace nel riassumere le note capitali della cura della malaria e non dell'infezione malarica, ricordare che le *malariae curate all'inizio ai primi due o tre accessi con dosi massive di chinino guariscono e definitivamente*: tale vecchia esperienza, di conoscenza comune agli studiosi italiani, è stata riconfermata durante la guerra e portata come una novità. Le *malariae, non curate all'inizio o curate con dosi insufficienti, recidivano*; le malariae croniche sono spesso ribelli alla terapia.

La parte patogenetica delle recidive ci dispensa dall'entrare in ulteriori dettagli: quando le generazioni asessuate sono attaccate col rimedio specifico, esse cedono rapidamente e la malaria guarisce se non si sono selezionate le forme resistenti (gameti) che resisteranno ancora alle ulteriori dosi di chinina e a scadenza più o meno lunga daranno la recidiva. Se essi si sono formati, noi riusciremo sempre facilmente a troncare il succedersi delle generazioni asessuate, ma troveremo l'anello gamete, che frusterà i nostri sforzi. La terapia della malaria dovrà essere guidata allo scopo preciso di colpire le nuove generazioni febriligene nel periodo della loro formazione, e dovrà colpire *sempre con dosi massive curative*. Non riesco a comprendere perchè le dosi di chinina nella cura protratta della malaria devano essere abbassate: per colpire i parassiti asessuati che ritmicamente sono prodotti dai gameti, la cura deve essere intermittente ma sempre a dose curativa (un grammo e mezzo, due grammi) forse è buon consiglio tener presente che le recidive si seguono verso il 7° giorno e nei multipli di 7 per fornire

una carica adeguata nel periodo che si può prevedere utile per attaccare le nuove generazioni.

Meglio ancora se ripetuti controlli del sangue, dopo provocazione, potranno renderci edotti della persistenza, o dopo numerose prove, convincerci che l'infezione è spenta. Per lo scopo la clinica dà un elemento prezioso nel tumore di milza, il quale scompare solo se l'infezione è definitivamente esaurita.

La chinina deve mantenere il suo posto d'onore; come in tutte le malattie protozoarie essa deve essere adoperata con ripetute cure, per ottenere la sterilizzazione definitiva. Parlo dei malarici allontanati dall'ambiente malarico, perchè per coloro che devono restare in zona malarica, l'opera del medico è vana, se non interviene quella dell'igienista con esatta e razionale profilassi contro le nuove infezioni. Stimo superfluo adoperare la provocazione e la mobilizzazione dei parassiti per colpirli in circolo (Abl): è vero che taluno crede che nella milza i parassiti restino come in una specie di fortezza inespugnabile, ma nessuno ha mai potuto darne la dimostrazione, chè anzi le punture delle milze dei malarici cronici chininizzati fortemente qualche volta rivelano gameti ma non forme asessuate, le quali anche nella milza sono distrutte. La provocazione e la mobilizzazione possono essere riservate a scopo diagnostico per conoscere il limite di tempo per continuare la terapia. La terapia della malaria non si riduce certo alla sola chinina comunque somministrata, stimo inutile soffermarmi sul resto; concludo però che tutte le cure non specifiche cooperano con la chinina come dei modesti collaboratori possono rendere più completa l'opera dell'elemento indispensabile.

Sulla prevenzione chininica.

Mancherei ad un desiderio dei più e trascurerei un problema legato ai bisogni della pratica, se non accennassi con la brevità, cui la mia relazione mi obbliga, al valore della profilassi chininica. Tale mezzo preventivo durante la guerra ha assunto la forma di una necessità, là dove nessun altro mezzo di profilassi per le particolari condizioni era realizzabile, ha assunto le proporzioni di un grave problema economico, per l'ingente numero di individui esposti all'infezione. In tutti gli eserciti la pratica della profilassi chininica è stata eseguita nelle sue più differenti forme: dosi quotidiane, sia piccole che elevate, forti dosi a giorni alterni, dosi curative due volte la settimana. I risultati ottenuti sono giudicati in base a statistiche; la parte sperimentale è mancata.

Purtroppo il dato statistico in questo caso non offre serie garanzie: le cifre riguardano soldati in guerra; ognuno sa quanto sia difficile controllare; i controlli tentati anzi sono stati scoraggianti per la disciplina, almeno in fatto di ordini sanitari. Su molti militari, i quali confessavano di prendere regolarmente la chinina, l'esame delle urine ha dimostrato che la chinina non era stata affatto ingerita (Ravaut).

Tutti noi sappiamo quali difficoltà offra, in occasione di periodi tumultuosi di operazioni o in situazioni pericolose, la sorveglianza adeguata e come possano essere facili e fino ad un certo punto scusabili anche le dimenticanze. Le cifre hanno quindi un valore limitato.

Dirò in breve che la guerra ha moltiplicato il numero degli avversari della profilassi chininica.

Enumero rapidamente: Treadgold trova più alta la percentuale dei parassitiferi

tra i profilassati; Bell, che ha compiuto le sue osservazioni nel Panama, trova che la profilassi riduce il numero dei colpiti ma li rende più refrattari alla chinina. Jacobson rileva che la profilassi chininica maschera i sintomi ma non riduce i danni della malaria; Abrami trova che l'85-90 % dei profilassati contraggono la malaria; Brunn ha veduto fallire la profilassi quotidiana di 30 cgr. al giorno; Anderson non ha veduto utile alcuno non solo della profilassi quotidiana, ma anche delle dosi di gr. 1,20 due volte la settimana. Nelle mani di Gill la profilassi bisettimanale non diede alcun risultato. Granada trova che essa è inutile contro le forme maligne della malaria. Haldorf, Hall hanno trovato inutile il chinino preventivo tra le truppe inglesi a Salonico. Guire è venuto nella persuasione che essa può ritardare l'insorgenza dei sintomi clinici, può convenire a truppe in campagna, ma non previene l'infezione malarica.

Tra gli ottimisti sono Sergeant, Grignone, Koltès, Parrot, Rho, i quali hanno ottenuto risultati soddisfacenti sia con una diminuzione del numero dei malarici, sia con la scomparsa delle forme gravi, e di alcune complicanze come l'emoglobinuria da malaria (Harford).

La nostra esperienza non ci dà elementi sicuri per una conclusione; non possiamo portare documenti che presentino serie garanzie delle cose vedute in 17 mesi di studio in zona fortemente malarica, in mezzo alle nostre truppe.

Con l'osservazione di gruppi di persone ben seguiti, io sono venuto nella convinzione che dosi quasi curative di chinina possono essere a lungo sopportate ed offrire una certa garanzia contro la malaria, parlo di dosi da 0,80 ad 1 grammo al giorno. Aggiungo che la visione di due anni epidemici tra le nostre truppe mi ha dimostrato che la chinina preventiva (dosi quotidiane di 0,60 *pro die*) evita le forme gravi di malaria; in un paese eminentemente malarico come la Macedonia, con prevalenza in qualche mese di *terzana maligna*, noi abbiamo avuto un numero relativamente scarso di perniciose, minimo di morti, specialmente nel secondo anno quando la profilassi malarica chimica più rigorosamente sorvegliata, ha avuto più larga diffusione.

Accanto ai vantaggi, certo scarsi se si pensi all'aggravio economico (da 20 a 30 kg. di chinina al giorno per il nostro corpo di spedizione) è necessario ricordare una delle più gravi difficoltà che rende vana spesso la profilassi chininica tra le grandi masse di uomini. Parlo della frequenza delle malattie intestinali accompagnate da diarrea (specialmente dissenteria bacillare ed amebica) nei paesi di malaria grave, nei quali la profilassi dovrebbe avere un carattere di assoluta continuità. In due anni consecutivi ho veduto insorgere poco prima della endemia malarica una epidemia di dissenteria, che ha colpito buon numero dei nostri soldati. Durante tale periodo o la chinina non era ingerita, o, se ingerita, specialmente sotto forma di tabloidi, era perduta per le feci. I soldati entravano spesso dissenterici nell'ospedale e dopo qualche settimana insorgeva la malaria che era in incubazione.

In tutti i paesi tropicali e temperati nei quali esiste la malaria, durante il periodo della endemia, le malattie dell'intestino compromettono gravemente la profilassi chininica.

Tali rilievi impongono, nei riguardi della profilassi, anzitutto un dovere preciso; prima ancora che molti milioni siano consumati a scopo preventivo, l'esperimento dovrà stabilire le dosi minime utili come preventive; quando tale risultato sia favorevole bisogna considerare tutte le difficoltà che frustrano l'attuazione pratica del me-

todo. Le esperienze (Galli, Jancso) finora compiute non ci sembrano sufficienti per una decisa conclusione o almeno meritano di essere rivedute su scala più larga. Chè se le esperienze fossero negative a dar ragione alle statistiche moderne, sarà un bene per l'economia nazionale e sarà fonte di nuova attività verso campi più fecondi di profitti. Anche però quando l'esperienza rigorosa avesse stabilito l'utilità della chinina come preventivo, sarà necessario considerare che esso non può essere un metodo sociale di lotta tra la gente che deve tutta la vita vivere in luoghi palustri, ma solo un metodo di eccezione per soggiorni limitati in luoghi palustri.

Questa rapida rivista sui problemi più discussi sull'infezione malarica mostra quanto ancora resti da fare: il problema della recidività è il nodo fondamentale della continuità della endemia malarica, che il medico curante deve sempre avere di mira; se egli riuscirà ad evitare la recidiva, non farà solo opera meritoria verso il malato, ma interromperà nel caso singolo la fonte della infezione anofelica e la diffusione della malaria. Se l'uomo malarico con recidiva scomparisse, noi potremmo avere le regioni più palustri, dense di anofeli, senza malaria. L'eredità che la guerra ha lasciato richiede l'opera attiva e moltiplicata dell'economista e dell'uomo di stato, ma ricorda alla classe medica che la sua opera di sacrifici non è finita: essa si potrà svolgere in condizioni migliori, ma dovrà essere vigile, costante: la classe medica italiana non verrà meno a questo suo dovere e aggiungerà nuovo titolo di gloria, dopo le benemeritenze acquistate durante la guerra.

CONCLUSIONI.

1. *Pluralità delle specie del parassita malarico.* — Possediamo da tempo fatti sperimentali e dati biologici, i quali bastano ad affermare che esistono tre specie di parassiti malarici non reversibili: a) l'infezione sperimentale attraverso la zanzara; b) la riproduzione sperimentale della malattia con iniezioni di sangue malarico; c) la produzione di forme sessuate differenti per le tre specie di parassiti.

Tutti i fatti messi in evidenza durante la guerra, (diffusione dell'ematozoario, andamento epidemico, cambiamento di tipo della malattia nello stesso soggetto senza nuove infezioni) trovano spiegazione sufficiente nelle comuni conoscenze sulla infezione e sull'epidemiologia della malaria; l'ipotesi della unicità del parassita malarico, con varietà reversibili, deve essere rifiutata.

2. *La teoria zanzara-malarica* ha trovato conferma nell'epidemiologia della malaria durante la guerra. In essa hanno trovato spiegazione i focolai autoctoni di malaria, verificatisi nelle varie nazioni.

L'anopheles, di cui le specie conosciute si sono moltiplicate, è l'unico ospite intermedio finora noto.

L'uomo malarico è il solo portatore invernale del parassita malarico.

3. *Latenza primitiva della malaria.* — Non tutti coloro i quali naturalmente sono infettati con plasmodi della malaria divengono malati dopo un classico periodo di incubazione; le osservazioni di guerra hanno dimostrato l'esistenza di un numeroso gruppo di persone che hanno abitato luoghi palustri, le quali possono a lungo albergare parassiti della malaria, senza essere stati, nè essere *manifestamente* malati.

La figura di questi soggetti è molto complessa: essi non sono portatori sani, non sono malarici primitivi con lungo periodo di incubazione, non sono recidivi in periodo di latenza, ma devono essere considerati come malarici con latenza primitiva.

4. *L'unicità clinica della malaria.* — Malarie, con caratteri particolari, descritte durante la guerra, in nulla si differenziano dalla malaria comune.

Alla malaria sono state attribuite sindromi morbose, che si devono considerare come associazioni e non come determinate dal parassita malarico. Il polimorfismo, su cui qualche autore richiama l'attenzione, non è giustificato da fatti rigorosamente osservati e dimostrativi.

5. *Il problema della recidività:*

a) la serie degli accessi febbrili nei malarici non curati si arresta per il naturale esaurirsi delle forme asessuate dell'ematozoario, le quali con la divisione non si rinnovano ma sono destinate a morire.

b) Cellule selezionate, le cellule sessuali o gameti, rinnovano le generazioni febbrigene e ne mantengono la vitalità e la capacità riproduttiva:

o per mezzo del ciclo sessuato nel nuovo ospite l'anophele;

o per mezzo della riproduzione nel circolo.

c) Alla riproduzione dei gameti femminili è dovuto il ciclo della recidiva, sia di quella a breve scadenza che a lunga scadenza.

d) Ai parassiti asessuati sfuggiti all'azione del rimedio, è dovuta la ricaduta.

e) Le forme vegetative del protozoario della malaria non sono resistenti alla chinina, resistenti sono per sé i gameti.

f) Possono però divenire resistenti le generazioni asessuate, se esse nascono nell'ambiente chininico. Le recidive che sorgono a malgrado della cura chininica preventiva, trovano ragione in questo fatto sperimentalmente rivelato.

6. *La diagnosi di malaria latente.* — La malaria latente può essere riattivata, più frequentemente i parassiti possono essere mobilitati per mezzo di sostanze e di pratiche chiamate provocatrici. Esse agiscono determinando perturbazioni della circolazione e fenomeni vasomotori. La provocazione è mezzo utile diagnostico, non ha l'importanza attribuitale per la cura della malaria.

7. *Sulla cura.* — La chinina resta il rimedio sovrano non sostituibile con altri rimedi. Può essere in determinate occasioni sostituita col Salvarsan e meglio con la cinchonina (emoglobinuria da chinina in malaria). La cura deve essere sempre fatta a dosi alte (curative), anche nei sistemi per prevenire la recidiva. Questo scopo, la prevenzione delle recidive deve essere il punto di mira del medico curante, sia per il bene individuale, che per la profilassi sociale.

La chinina somministrata per bocca, a dosi curative, intermittenemente, finché l'osservazione clinica dichiara il malarico guarito, deve essere il metodo di elezione.

8. *Sulla profilassi chininica.* — Le statistiche di guerra sono decisamente contrarie alla profilassi chininica. Il mezzo deve però ancora essere dilucidato sperimentalmente. Sebbene la profilassi chininica presenti dei vantaggi innegabili (diminuizione delle forme di malaria perniciosa e della mortalità) esso deve essere considerato allo stato attuale delle cose un metodo di eccezione, e non un sistema nelle popolazioni che abitano luoghi palustri.

Roma, ottobre 1919.

BIBLIOGRAFIA.

ABI R. « Münch. mediz. Wochen », 1919, n. 7.

ABRAMI P. « Presse méd. », 1917, n. 17.

ALEXANDER F. « Mediz. Klin. », 1918, n. 51.

- ANDERSON A. G. « Indian med. Gaz. », 1918, febbraio.
 ANDREOTTI M. « Policl. », Sez. prat. 1917, 16 dicembre.
 APPEL. « Wien. Klin. Wochen. », 1917, n. 29.
 ARNSPERGER. « Mediz. Klin. », 1919, n. 21.
 ARMAND-DELILLE P., PAISSEAU G., LEMAIRE H. « Ann. de méd. », 1917, n. 6.
 ID. « Bull. Soc. méd., des Hôp. », 1916, 13 ottobre.
 ARMAND-DELILLE P. C. R. « Acad. des Sc. », 1917, 30 luglio.
 ASCOLI V. *La malaria*, 1915.
 BARBARY F. « Bull. Ac. Méd. », 1917, n. 18.
 BASS. « Tropic. Dis. Bull. », 1915, n. 6.
 BASTIANELLI G. e BIGNAMI A. « Boll. Accad. med. di Roma », 1893-94.
 BIGNAMI A. « Rivista Ospedaliera », 1911, 15 aprile.
 BILKE « Münch. mediz. Woch. », 1918, n. 29.
 BITTORF M. « Münch. mediz. Woch. », 1917, n. 37.
 BÖHME A. « Mediz. Klin. », 1919, n. 19.
 BOINET. « Marseille méd. », 1917, n. 32.
 BONYGUES. « Presse méd. », 13 maggio 1918.
 BORGHIERINI. « Policl. », Sez. med., 1918, n. 9.
 BOUQUET. « Bull. gén. de Thérap. », 1917, n. 13.
 BRAUER G. « Wien. Klin. Woch. », 1917, n. 4.
 BRODRIBB C. « Indian med. Gaz. », 1915, n. 1.
 BRODRIBB G. « Indian med. Gaz. », 1917, n. 6.
 BRULÈ M. et JOLIVET L. « Bull. Soc. méd. des Hôp. », 1917, n. 37-38.
 BRUNN W. « Deut. med. Woch. », 14 marzo 1918.
 BOGAN FRED. M. « U. S. Nav. med. Bull. », 1918, n. 3.
 CARNOT P. de KERDRELL. A. « Bull. Soc. méd. des Hôp. », 1916, n. 35-36.
 CARNOT P. « Paris méd. », 28 luglio 1917.
 CASTELLANI. « Bull. Soc. Path. exot. », 1917, n. 4.
 CASTELLANI. « Ann. med. navale », 1918.
 CESA-BIANCHI. « Riforma medica », 1917, n. 30.
 DARLING. « Trop. Dis. Bull. », vol. 4^o, n. 2, pag. 914.
 DE BLASI D. Atti della Soc. per gli studi sulla malaria 906, -09.
 DE KERDRELL. et CARNOT. « Paris méd. », 1917, n. 1.
 DI PACE I. « Riforma med. », 1916, pag. 185.
 DRAGA V. L. TH. « Wien. Klin. Wochen. », 1917, n. 4.
 ETIENNE S. « Bull. Ac. med. », 8 agosto, 1916.
 FALCONER A. W. ANDERSON A. G. « The Lancet », 1917, n. 13, 29 settembre.
 FALCONER A. W. ANDERSON A. G. « The Lancet », 1917, 21 aprile e 29 settembre.
 FIRTH A. C. D. « The Lancet », 1917, 8 settembre.
 FORSCHBACH U. PYSZKOWSKI. « Deut. med. Wochen. », 1918, n. 9.
 FUCHS W. « Revue de la Tuberc. », 6 dicembre 1913.
 GARIN Ch. « Presse méd. », 4 giugno 1917.
 GIEMSA U. HALBERKAN. « Deut. med. Wochen. », 29 novembre, 1917.
 GILCHRIST. AC. « Indian Jour. med. Res. », n. 4, 1915.
 GOLGI O. « Archivio scienze mediche », vol. 10, 1896.
 GORDON Thomson. « Proc. Royal Soc. of med. », n. 6, 1919.
 GREIG E. D. W. « Indian Jour. med. Res. », n. 4, 1917.
 GROSS H. « Bull. Soc. Path. Exot. », 10 luglio 1918.
 GUIRE MC. L. W. « U. S. Nav. med. Bull. », n. 4, 1914.
 HARFORD C. F. « Trans. Soc. Trop. méd. a. Hyg. », n. 2, 1916.
 HARTMANN H. ZILA L. « Münch. méd. Wochen. », 11 dicembre 1917.
 HARTOG M. « Scientia », 1^o luglio, 1919.
 HOFFMANN. « Deut. med. Wochen. », n. 28, 1918.
 JEANSELME E. « Presse med. », 19 luglio, 1917.
 JEANSELME E. « Bull. Soc. Path. exot. », n. 9, 1916.
 JONNS F. « New Orl. med. a. Surg. Jour », n. 12, 1916.
 « Jour. Am. med. Assoc. », n. 7, 1918 (edit.).
 KALBERLAH F. U. SCHLOSSBERGER H. « Deut. mediz. Wochen. », n. 7, 1918.
 KAMINER u. ZONDEK. « Deut. mediz. Wochen », n. 14, 1917.
 KIRSCHBAUM. « Münch. mediz. Wochen », pag. 1405, 1917.
 KISSKALT. « Deut. mediz. Wochen. », n. 49, 1917.
 KOLTES. « U. S. Nav. med. Bull. », n. 4, 1916.
 KURZ J., ERDELYI P. « Wien. Klin. Wochen. », n. 4, 1917.
 LABBÈ M. Réun. méd. 15^o reg., Séance 27, août, 1917.
 LACKMANN TH. U. WIESS O. « Münch. mediz. Wochen », n. 41, 1916.
 LAVERAN A. *Traité du paludisme*, 1907.
 LEHOTAY K. « Deut. mediz. Wochen », n. 3, 1918.
 ID. « Deut. mediz. Wochen », 6 maggio, 1919.

- LEAN MC. A. D. « U. S. Nav. med. Bull. », pag. 135, 1917.
 LOEWENSTEIN E. u. KOSIAN W. « Zeit. f. Hyg. u. Infect.-Krank. », novembre, 1917.
 LOEWENSTEIN u. NEUSCHLOSS. « Zeit. f. Hyg. u. Infect.-Krank. », novembre 1917.
 LOW G. C. « Trans. Soc. Trop. med. u. Hyg. », n. 5, 1917.
 LOW G. A. NEWHAM H. B. « Brit. med. Jl. », 3 marzo, 1917.
 MAY « Münch. mediz. Wochen. », n. 38, 1918.
 MALLOIZEL ET BONNARD. « Bull. soc. Path. exot. », pag. 805, 1917.
 MANDOKI L. u. MAULE. W. « Münch. med. Wochen. », n. 7, 1918.
 MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *La infezione malarica*, 902.
 MARCHOUX E. « Acad. de méd. », 7 agosto 1917.
 MARCHOUX E. « Bull. Soc. Path. exot. », gennaio, 1918.
 MITZIMAIN. « U. S. Publ. Healt Bull. », n. 84, 1916.
 MITZIMAIN. « U. S. Publ. Healt Bull. », n. 351, 1916.
 MONTI A. « Boll. Ac. med. », Pavia, n. 1-2, 1918.
 MOREAU L. « Bull. Soc. Path. exot. », n. 34, 1917.
 MOREAU L. « G. R. Soc. Biol. », novembre, 1918.
 MUHLENS. « Deut. med. Wochen. », n. 1, 1918.
 MÜLLER. « Münch. med. Wochen. », 29 gennaio, 1918.
 NEFF F. « Journ. Amer. med. Assoc. », n. 15, 1916.
 NEUSCHLOSS S. « Münch. med. Wochen. », 25 settembre, 1917.
 NEUSCHLOSS S. « Münch. med. Wochen. », n. 4, 1918.
 NEWHAIN H. B. « Lancet », 13 ottobre, 1917.
 PAIS A. « Gaz. osped. e clin. », ottobre, 1918.
 PEJU G. CORDIER E. « Soc. medic. Hôp. », 8 novembre, 1918.
 PENDE N. « Policl. », Sez. prat., n. 45, 1917.
 PIELSTICKER F. « Arch. f. Sciffs- u. Trop.-Hyg. », ottobre, 1917.
 POLLOCK C. E. « Joun. Army med. Corps. », n. 2, 1915.
 PONTANO T. « Policl. Sez. prat. 1918.
 ID. « Annali di igiene sper. », vol. XXI, fasc. II. 1911.
 PERAK R. « Presse méd. », 3 gennaio, 1918.
 POWEL A. BANA F. D. « Brit. med. Journ. », 23 giugno, 1917.
 RAVAUT P. RENIAC, DE KERDREL, KOLUNITZKI. « Presse méd. », n. 46, 1917.
 RAVAUT. « Paris méd. », 28 marzo, 1918.
 RAYMOND V. « Bull. Memo Soc. méd. Hôp. », Paris, pag. 1167, 1917.
 RHO « Ann. méd. nav. », n. 3, 1919.
 RIEBOLD. « Ther. d. Gegenw. », dicembre, 1918.
 ROGERS L. « Brit. med. Journ. », 6 gennaio, 1917.
 ROSS R. « Brit. med. Journ. », 23 gennaio, 1917.
 ROSS E. « Lancet. », pag. 495, 1916.
 ROUBAUD E. « Bull. Soc. Path. exot. », n. 3, 1917.
 SCHITTENHELM e SCHLECHT H. « Deut. med. Wochen. », n. 12, 1918.
 SEGAL e DAVID. « Presse méd. », n. 53, 1914.
 SERGENT E. « Bull. Soc. Path. exot. », n. 7, 1917.
 SILATSCHER K. FALTA K. « Münch. med. Woch. », n. 3, 1917.
 STADELMANN, PLEHN, WERNER. « Münch. med. Wochen. », n. 49, 1916.
 STEPHENS J., YORKE W., BLACKLOCK B., MACRIE J., COOPER C., « Ann. trop. med. a. par. » n. 1, 1917.
 STEIN BENNO. « Wien. klin. Wochen. », n. 34, 1916.
 STEIN BENNO. « Wien. klin. Wochen. », n. 14, 1917.
 SUMMA. « Arch. f. Sciff. u. Trop. Hyg. », n. 4, 1915.
 TEICHMANN F. « Deut. med. Wochen. », n. 35, 1917.
 TELANG R. H. « Ind. méd. Gaz. », n. 12, 1916.
 TEMPINI. Atti Soc. Lomb. Sc. med. e biol., fasc. 1-4, 1918.
 THALLER. « Wien. Klin. Wochen. », n. 4, 1917.
 TREADGOLD. « Brit. med. Journ. », 11 maggio, 1918.
 VECCHIA e SEGRE. « Policl. », Sez. prat., n. 45, 1918.
 WALKER e BARBER. « Trop. med. Dis. Bull. », vol. 9°, pag. 381-439, 1914.
 WEICHARDT u. STARKENSTEIN. « Münc. med. Wochen. », n. 8, 1918.
 WEICHARDT u. SCRADER. « Münch. med. Wochen. », pag. 289, 1919.
 WILCOX R. L. « Lancet. », 6 ottobre-13 ottobre, 1917.
 WEILAND W. « Med. Klin. », n. 12, 1919.
 WOERNER H. « Deut. med. Wochen. », n. 7, 1919.
 WURTZ. « Presse méd. », n. 42, 1917.

II.

Per la casistica clinica della malaria: perniciosa con meningismo ed iposurrenalismo

pel dott. CARLO LAMBERTO RUSCA,

assistente di Clinica Pediatrica nei RR. Istituti Clinici di Perfezionamento di Milano.

Parmi superfluo il ricordare ancora una volta quanto da altri è già stato messo in luce, come la grande guerra abbia diffuso enormemente fra noi, e così pure fra altre nazioni belligeranti, la infezione malarica: e bene a ragione il Monti sin dall'ottobre 1916 in una lettera aperta a Camillo Golgi rilevava il pericolo di vedere, dopo la guerra, frustrata la grande, lenta, faticosa opera di bonifica umana che in Italia si era andata istituendo: e dopo di lui il Pende, il Cesa-Bianchi ed altri hanno molto opportunamente insistito sulla impellente necessità di una cura metodica, radicale della malaria nell'esercito combattente, cura che prima si attuava solo in modo incompleto ed insufficiente presso i nostri stabilimenti sanitari militari.

Il rapido diffondersi della malaria per effetto del frequente spostamento di forti contingenti di truppe ha dato campo ai medici italiani, ed ai settentrionali in ispecie, di familiarizzarsi con la diagnosi e la cura di tutte le forme di malaria, dalle più lievi alle più gravi, dalle comuni, classiche a quelle rare, atipiche, simulanti, e non solo ad un semplice esame superficiale, l'esistenza delle più svariate sindromi morbose.

Io ebbi la fortuna di raccogliere moltissime osservazioni sulla malaria, sia nel tempo trascorso in servizio batteriologico nelle Puglie ai fini della profilassi colerica per le provenienze dall'Albania, sia in quello passato in un ospedale da campo in zona d'operazioni: ho potuto così accrescere notevolmente la mia esperienza clinica sulla malaria e molte ed utili osservazioni personali ho avuto campo di fare sul contagio, sul modo d'insorgenza, sulle recidive, sulla costanza o variabilità di questo o quel sintomo, sui criteri diagnostici più importanti e sicuri.

Fra queste osservazioni — appuntate spesso fugacemente, nelle loro linee essenziali — ritrovo la storia clinica di un caso da me osservato nel settembre 1917, quando coprivo le funzioni di Capo Reparto di Medicina all'Ospedale da Campo 085: il caso si presta a discussioni e deduzioni, epperò mi sembra degno di esser reso di pubblica ragione e per un duplice motivo: in primo luogo per la peculiarità della sindrome clinica presentata dall'infermo, che all'inizio poteva mentire l'esistenza di una vera e propria meningite, secondariamente per i fenomeni di gravissima astenia osservati nel paziente, i quali trovarono esatta spiegazione in un particolare rilievo messo in luce dal reperto necroscopico.

S... E..., soldato, della classe 1881, appartenente al 136 Fanteria, Brig. Campania, viene trasportato d'urgenza la sera del 6 settembre 1917 dall'infermeria del Corpo direttamente all'Ospedale da Campo 085 (Pieve Tesino, Valle Sugana), perchè in preda a forte febbre e fenomeni nervosi.

Nulla posso rilevare dallo interrogatorio del paziente, ch'è in istato di sub-coscienza: dai portaferti rilevo che tre giorni prima egli era stato colto da forte febbre (non sanno dire se preceduta o meno da brivido), la quale durò continua ed elevata fino ad oggi: ieri ebbe anche vomito alimentare: durante la degenza all'infermeria reggimentale l'alvo si fece irregolare. Non consta ai commilitoni

che il soldato S... sia stato ammalato altre volte: da pochi mesi è al reggimento e in questo periodo ha sempre goduto buona salute.

All'esame obbiettivo rilievo: aspetto sofferente, attonito: il p. risponde alle domande rivoltegli con parola lenta, strascicata, ma non scandita: egli tiene il decubito che gli si impone. È individuo di mediocre costituzione; lo stato della nutrizione è assai deperito, la muscolatura deficiente, ipotonica: quella degli arti è in istato di rilasciatezza estrema: scarsissimo è il pannicolo adiposo, la cute è assai abbronzata, le mucose visibili sono pallide, non presentano pigmentazioni di sorta. Al collo ed agli inguini si palpa qualche piccola ghiandola, dura, mobile, indolente.

T. 39°5, P. 96 ritmico, regolare, picco'lo, ipoteso: non posso rilevare il dato sfigmomanometrico per mancanza dell'apparecchio.

Cranio piccolo; lieve subittero alle sclere, pupille uguali, bene reagenti.

Lingua fortemente impaniata, alito fetido: faringe e tonsille normali.

Note di lieve enfisema polmonare: respiro scarso ed alquanto aspro all'apice destro: 30 respiri al minuto.

Nulla di notevole all'esame del cuore, se si eccettua la debolezza del 2° tono sul focolaio aortico.

Addome tumido, meteoristico, poco trattabile; gorgoglio ileo-cecale. Della milza si palpa appena il polo inferiore, duro: del fegato si palpa il margine inferiore, un po' debordante dall'arco costale destro, di consistenza alquanto minore della norma.

Nulla di notevole agli arti.

Riflessi: congiuntivale, faringeo, addominali e cremasterici normali, plantari vivaci bilateralmente, rotulei normali bilateralmente. Non esiste dermografismo: assente la stria di Sargent-Bernard.

Le urine, di colore giallo carico, lievemente torbide, hanno reazione acida; densità di 1.028: l'albumine è presente in discreta quantità, lo zucchero, i pigmenti biliari ed ematici assenti: l'urobilina presente in tracce; la diazoreazione è negativa: nel sedimento si rinvencono numerosi cilindri ialini e ialino-granulosi, qualche leucocito e qualche cellula renale: discreto numero di epiteli delle basse vie g. u.

Il paziente è posto a dieta latte, purgato e gli vengono praticate iniezioni eccitanti.

Il giorno 7 la T. oscilla tra 37°8 e 38°3; nel pomeriggio il paziente è colto da vomito, non alimentare e a getto, e si lagna con lamento monotono di dolori diffusi: non è possibile localizzare le algie in questa o quella parte del corpo.

Verso sera nuovo vomito e 2 scariche alvine, delle quali la prima liquida, la seconda poltacea di colore giallastro, con residui alimentari indigeriti.

Il giorno seguente (8) la T. segna 38°7 al mattino e 39°5 la sera. L'ammalato accusa sempre cefalea e da oggi dolenzia accessuale alla gamba sinistra: è sonnolento, sempre in istato di subcoscienza o, meglio, di assenteismo psichico: permane la imponente astenia: gli arti sono rilasciati e mantengono la posizione che loro si imprime.

È comparsa lieve attitudine a disporre gli arti inferiori a cane di fucile: si manifesta un accenno al fenomeno della nuca, la quale si fa lievemente rigida. È scomparso il subittero alle sclere: la lingua è sempre impaniata, l'alito fetido: il respiro è aspro alle basi, ove si ascolta qualche ronco.

Verso sera, il fenomeno della nuca si fa più manifesto e compare frequente rotazione dei bulbi oculari verso l'alto.

L'a. è colto a più riprese da vomito biliare.

Pratico una rachicentesi, la quale dà esito a 10 cc. di liquido limpido, che fuoriesce a zampillo: subito dopo il paziente è colto da conati di vomito. Il liquido non dà sedimento, nè ragnatelo, neppure dopo 24 ore.

Il giorno 9, dopo una notte passata in istato di sonnolenza, il termometro segna 38°7: la temperatura sale nuovamente a 39°8 verso sera: l'a. ha aspetto abbattuto, lo sguardo fisso: non mantiene più le gambe a cane di fucile: la rilasciatezza muscolare è alquanto diminuita, sicchè invitato a flettere le gambe sulle coscie, obbedisce compiendo i movimenti assai lentamente. Esiste ancora

modica rigidità nucale: è comparso il fenomeno di Kernig assai manifesto, ma lateralizzato a destra: i riflessi cutanei e cremasterici sono presenti: i plantari sempre vivaci: i patellari invece sono scomparsi. La reazione delle pupille alla luce s'è fatta assai torpida, specie a destra.

Permane lo stato saburrare delle prime vie digestive: nulla di notevole è dato rilevare a carico dell'apparato respiratorio: R. 20 a tipo misto, prevalentemente costale: P. 102, ritmico, regolare, piccolo, ipoteso.

Le urine (1000 cc. nelle 24 ore) contengono sempre albume.

La febbre elevata e continua, la presenza di netti fenomeni meningei, mi inducono ad eseguire una nuova rachicentesi: ritiro, commisti a qualche goccia di sangue, pochi cc. di liquido il quale esce lentamente, a gocce: anche questa volta dopo la rachicentesi l'a. è colto da conati di vomito. L'esame sommario che potei eseguire con gli scarsi mezzi di cui disponevo, mi rivelò l'assenza di corpuscoli purulenti e di forme diplococciche.

Era in corso intanto — e s'attendeva risposta — l'esame del primo campione di liquido cefalo-rachidiano estratto ed inviato al Laboratorio. Batteriologico del XVIII C. A. (con sede a Grigno presso l'Ot. C. 10). Ma ancor prima che arrivasse il reperto dell'indagine, mi fu possibile, con l'attenta osservazione clinica, e col ragionamento, indirizzarmi verso la diagnosi esatta.

Già mi aveva colpito l'assenza di una vera e propria iperestesia generalizzata, che suol essere pressochè costante ed iniziale nei casi di meningite, specie se trattasi di forme acute, giacchè nel caso mio la forma tubercolare (pel modo d'insorgenza, per le iperpiressie presentate dall'ammalato, e la mancanza di stipsi e di segni clinici d'altre lesioni specifiche) potevasi, se non escludere, mettere fortemente in dubbio: aggiungasi la variabilità dello stato generale del paziente (verso sera era assai più sollevato, più sveglio, le sue pupille reagivano bene alla luce, il vomito era scomparso), la quale, unita al reperto avuto in 2 rachicentesi successive (liquido cefalo-rachidiano limpido, acqua di roccia), mi rendeva assai titubante nell'interpretare i fenomeni meningei rilevati come esponenti di una meningite in atto.

Il lieve tumore di milza, il vomito, il subittero, la sonnolenza, l'astenia profonda mi facevano pensare alla malaria, quantunque l'assoluta mancanza di dati anamnestici, per le condizioni nelle quali versava il paziente, ed il carattere continuo, con forti remissioni della febbre, mi facessero tener in sospenso tale diagnosi.

Decisi di studiare meglio la curva termica del paziente, al fine di scoprire qualche periodo, anche brevissimo, di apiressia, ed eventualmente eseguire l'esame del sangue per la ricerca degli emosporidi.

La notte sul 10, osservato personalmente da me, il paziente ebbe un rialzo termico a 40°, preceduto da lievissimo brivido e seguito da profusa sudorazione, che si manifestò verso le prime ore del mattino.

Durante la notte fu assai agitato: scomparve la rigidità nucale, permanendo invece accenno a Kernig con flessione dell'arto inferiore destro soltanto; assenti i patellari, pupille a reazione torpida. Tre vomiti biliari, feci liquide con residui di latte indigerito diuresi 800 cc.

La temperatura al mattino seguente segnava 37° 9: un esame di sangue istituito mi dimostrò la presenza di scarse forme di piccoli anelli della febbre festivo autunnale e rare semilune: la diagnosi di malaria veniva così pienamente confermata.

Praticai subito al paziente una iniezione di 1 gr. di chinino: date le condi-

zioni del filtro renale preferii in questo caso attenermi alla via endomuscolare di somministrazione, non ricorrendo come di solito a quella endovenosa che, rimessa in onore dal Cesa-Bianchi per la cura delle gravi forme di malaria nei combattenti, diede a me pure, e costantemente, brillanti risultati.

Nel pomeriggio il paziente ebbe 2 scariche liquide, contenenti alimenti indigeriti, e diversi conati di vomito. Alla controvisita serale egli appariva assai prostrato e sonnolento; con $36^{\circ}.2$ di T., il polso segnava 120 battiti al minuto, ed era assai molle e vuoto: oltre alle comuni iniezioni eccitanti feci somministrare per via ipodermica 1 mmgr. di adrenalina.

Il giorno 11, dopo una notte assai agitata per ripetuti vomiti biliari (praticai anche una iniezione di atropina) e numerose scariche alvine, il paziente ebbe nuovo brivido con rialzo termico da $37^{\circ}.8$ a 39° .

Il polso si manteneva sui 120 battiti al minuto, conservando i medesimi caratteri, nonostante la nuova somministrazione di adrenalina. Si potevā rilevare tuttavia un accenno a lieve miglioramento nelle condizioni soggettive: scomparsa la cefalea, l'a. diceva di sentirsi meglio, rispondeva a tono e con voce più ferma alle domande rivoltegli.

Fu allora che per la prima volta potei ricavare preziosi dati anamnestici: mi risultò che il paziente, sardo d'origine, nato da famiglia sana, con gentilizio immune da tubercolosi, lue, artrismo, etilismo, durante l'infanzia era sempre stato malaticcio: a 30 anni soffersse per la durata di circa un anno di febbri malariche, *sembra a tipo terzanario*: a 35 di bronchite per la durata di 3 mesi.

Riformato in leva per debolezza di costituzione e deperimento organico, fu con la revisione chiamato alle armi il 28 dicembre 1916 ed inviato in zona di guerra il 28 aprile 1917. Presso i corpi mobilitati prestò sempre servizio regolare e in questo periodo non fu mai ammalato. Da dieci giorni soltanto — a quanto egli affermava — accusava diminuzione progressiva dell'appetito; prostrazione generale, incapacità al lavoro, dolori generalizzati, cefalea. Tre giorni or sono fu colto — come rilevai già dai portaferiti — da febbre.

L'esame oggettivo, praticato il giorno 11, mi rivelò: lingua sempre impaniata, alito fetido; negativo l'esame pleuro-polmonare, se si eccettuano i peculiari caratteri del respiro al lobo superiore di destra, già ricordati: pupille a reazione torpida: assenti i riflessi patellari, vivaci i plantari.

Nuova iniezione di chinino ($1\frac{1}{2}$ gr.), iniez. di adrenalina (1 mmgr.), eccitanti.

Giungeva intanto dal Laboratorio batteriologico del XVIII C. A. il responso dell'esame del liquido cefalo-rachidiano, responso completamente negativo per una forma di meningite da Weichselbaum:

« Liquido limpido; non dà reticolo, sedimento scarsissimo; non linfocitosi, non polinucleosi, assenza di germi specifici (meningococco, b. di Koch). Colture su mezzi glucosati, ascitici, sterili. Rivalta, Nonne-Apelt negativi; Boveri, lievemente positivo. Zucchero in quantità media normale ».

Alla visita serale trovai il paziente di nuovo assai prostrato: T. 39° , P. 108, assai piccolo, ritmico, regolare: qualche conato di vomito.

Giorno 12. — Dopo una notte tranquilla, passata dormendo, l'a. si risveglia assai debole: qualche conato di vomito: 2 alvi di feci liquide giallastre, non dispeptiche. Il polso segna 100, sempre piccolo: la lingua è leggermente impaniata.

Noto la ricomparsa dei riflessi patellari; il destro più vivace del sinistro. T. $37^{\circ}.9$ - $37^{\circ}.9$.

Solita terapia: aggiungo al vitto degli zabajoni.

Giorno 13. — Notte tranquilla. Il p. è più sollevato: P. 88 ritmico, più valido.

Sempre albume nelle urine. T. $37^{\circ}.7$ - $38^{\circ}.7$.

Solita terapia.

Giorno 14. — Il p. è assai più sollevato e afferma di sentirsi molto meglio; il polso segna solo 80 battiti al minuto, è ritmico, regolare, assai più pieno. La lingua va pulendosi: le pupille reagiscono, i riflessi rotulei sono ridivenuti normali.

È scomparso il vomito: le feci si sono fatte poltacee. Apiressia.

L'ulteriore decorso fu il seguente: apiressia completa, diminuzione dell'astenia, sensorio libero. Continuai a somministrare il chinino in dose giornaliera di 1 gr. per os e di 1 gr. per via ipodermica. Il 19 settembre dovetti sgomberare il pa-

ziente sull'ospedaletto 10 di Grigno, dovendo il nostro accogliere i feriti dell'azione di Carzano.

Ebbi notizia dal Direttore di quell'ospedaletto, (Cap. med. prof. Binda) che il S... venne a morte in quello stabilimento sanitario il 23 settembre: da lui seppi che negli ultimi tre giorni presentò il quadro di una gravissima astenia: non ebbe più rialzi termici.

La necropsia venne eseguita dal prof. Roccavilla, allora direttore del Laboratorio batteriologico del XVIII C. A. Riferisco per sommi capi l'interessante reperto, che debbo alla cortesia del Settore:

Cadavere assai denutrito.

Assenza di stigmate cutanee, mucose, orali di morbo bronzino.

Edema cerebrale interstiziale e ventricolare: lieve iperemia delle pie meningi.

Negativa la ricerca di granulazioni tubercolari nelle sedi di elezione.

Integrità pleuro-polmonare, se si eccettua una pleurite adesiva del lobo superiore destro: integre le ghiandole peribronchiali.

Cuore piccolo, ipotrofico, diminuito di un $\frac{1}{3}$ circa del volume relativo alla mole somatica dell'individuo, a miocardio torbido, con accenno alla degenerazione bruna: integrità anatomica e probabilmente anche funzionale dei veli valvolari.

Nulla di grave al fegato, il cui parenchima tende alquanto alla metamorfosi albuminoide.

Tumore splenico subacuto probabilmente malarico: milza di un buon terzo aumentata di volume, diminuita alquanto di consistenza, con capsula lucente, bordi arrotondati, ilo avvallato: al taglio lo stroma appare a stento perchè sovrappiattato dalla polpa piuttosto tesa, abbondante, roseo-pallida, facilmente abrasibile col tagliente. Raschiata la superficie di taglio, appare chiara l'ipertrofia dello stroma e più ancora, e recentemente accresciuta, l'iperplasia dei follicoli e dei cordoni della polpa.

Stomaco, intestino, ghiandole mesenteriche e retroperitoneali normali.

Rene agminato e spinto tutto dal lato destro, dalla loggia renale fin dentro la pelvi: nefrite parenchimatosa acutissima prevalentemente corticale.

Le capsule surrenali, entrambe in posto e di forma normale sono aumentate di volume (di circa il doppio), han capsula ispessita per processo di peri-iponefritide cronica: la forma generale dell'organo è conservata, pur essendone la superficie irregolarmente lobulata pel fatto dell'emergenza di nodosità emisferiche di volume dal nocciolo di ciliegia alla avellana, tese, un po' elastiche e protrudenti dalla massa dell'organo.

Al taglio il parenchima funzionante appare ridotto ad un velo corticale di $\frac{1}{2}$ -1 mm. di spessore, respinto verso la periferia; macroscopicamente non si vede sostanza midollare: i nodi tubercolari riuniti in ammasso trasformano le capsule in un conglomerato di grossi tubercoli caseosi, fasciati da un connettivo di reazione piuttosto spesso e costituito da blocchetti di sostanza caseosa piuttosto densa, pastosa, asciutta. Il processo di caseosi tubercolare dei surreni è primario ed evidentemente di natura cronica.

Nessuna alterazione esteriormente apprezzabile è dato rilevare a carico delle altre ghiandole a secrezione interna.

* * *

Il caso — come ho detto più sopra — presenta un notevolissimo interesse dal punto di vista clinico, epperò si presta a discussione sia per la fenomenologia meningea offerta dal paziente affetto da perniziosa, sia anche per la grave ipostenia ed ipotensione, che trovano la loro spiegazione nel peculiare reperto messo in luce dalla necropsia a carico delle capsule surrenali.

Analizziamo anzitutto i rapporti fra malaria e sindromi nervose in generale, sindromi meningei in particolare.

Che la malaria, questa « industriale disegnatrice di quadri nosografici fraudolenti » com'ebbe a denominarla il sommo Capozzi, oltre ai vari e molteplici danni apportati all'organismo umano, leda assai spesso e profondamente l'asse

cerebrospinale ed il sistema periferico, si da richiamare nel quadro clinico delle vere e proprie manifestazioni nervose, è osservazione nota da tempo: fin dal 1700 furono scritte monografie sulle sindromi nervose da malaria e la scuola italiana, la romana in particolare, ne hanno dato la dimostrazione clinica ed anatomo-patologica: tacendo dell'immortale Baccelli, citerò di sfuggita i nomi di Torti, di Angelini, Celli, Bignami, di Marchiafava, Bastianelli, Chiarini, Rummo, Bardellini, Vespa, Schupfer, Pansini, Panichi, ecc., i quali autori hanno tutti dimostrato la relativa frequenza delle lesioni nervose da malaria negli adulti, mentre la scuola di Concetti per opera di Valagussa e recentemente anche di Genoese, ha messo in rilievo la preponderanza che nel quadro clinico della malaria vengono ad assumere nei bambini i fenomeni nervosi (sonnolenza, tremori, agitazione, convulsioni), fatto questo ch'è in rapporto vuoi con la imperfetta differenziazione del sistema nervoso infantile, vuoi con la maggiore vulnerabilità del medesimo. A questo proposito torna qui acconcio ricordare, come per parere concorde degli AA. (Ascoli, Nogara, Porot, Genoese, ecc.), il sistema nervoso nei malarici sia più facilmente colpito dall'infezione quanto più esso sia scosso o indebolito per ragioni ereditarie od acquisite: e l'osservazione clinica ha dimostrato che tali manifestazioni ricorrono con maggiore frequenza nei centri urbani che non nelle campagne, appunto in rapporto con la vita più febbrile e più attiva che in quelli si svolge.

A buon diritto P. Rusca, in un suo recente lavoro sul tremore della malaria, scrive che «non v'è certamente, all'infuori della sifilide, alcun'altra malattia infettiva che possa ripercuotersi sul sistema nervoso con tante e così svariate manifestazioni quante si presentano nella malaria, sia durante il corso dell'infezione acuta ed in istretto rapporto con gli accessi febbrili, sia sotto forma di successioni morbose»: a questo potrebbesi aggiungere l'osservazione che anche la malattia del sonno ha speciale predilezione pei centri nervosi, mentre tutte tre le infezioni, malaria, sifilide, tripanosomiasi sono ravvicinate dall'eziologia protozoaria.

Nei malarici furono descritte le più svariate sindromi nervose, per le quali potevasi dimostrare uno stretto nesso causale con l'infezione palustre, sia per il rapporto esistente tra l'insorgenza dei fenomeni nervosi e quella degli accessi febbrili, sia anche pel fatto che, come la febbre e le altre manifestazioni malariche, essi erano giustiziabili per lo più con la terapia chininica.

Esorbiterebbe dai limiti prefissimi in questa breve nota il trattare *in extenso* delle sindromi nervose da malaria: mi basta accennare di sfuggita che furono descritte come dovute a malaria svariatissime fenomenologie nervose, quali polineuriti, neuralgie dei nervi cranici e degli arti e specialmente sciatiche, emiplegie e paraplegie, pseudotati, sclerosi a placche, afasie ed anartrie, ambliopie, amaurosi, coree, sindromi cerebellari, tremori, nevrosi epilettiche ed isteroidi, vere e proprie psicosi, ecc., ecc., rimando chi avesse vaghezza di prendere conoscenza della vasta letteratura che sull'argomento in questi ultimi anni si è andata addensando, alla trattazione che V. Ascoli ne ha fatto nel magistrale suo Trattato.

Per quanto concerne la frequenza delle sindromi nervose nella malaria, ricorderò che Dumolard, Aubry e Trolard, in una statistica eseguita su 200 ma-

larici nel 1912, riscontrarono 11 volte manifestazioni nervose diverse più o meno gravi, le quali in 2 casi avevano per esponente una discreta linfocitosi del liquido cerebro spinale, mentre sopra 20 dei 200 malarici, scelti a caso fra i non presentanti manifestazioni nervose evidenti, riscontrarono due volte linfocitosi. Monier-Vinard, Paiseau e Lemaire (1916) danno delle percentuali assai più elevate, ammettendo che nei due terzi degli accessi malarici esista una reazione meningea, la quale spesso si traduce con linfocitosi ed iperalbuminosi del liquido cefalo-rachidiano: ed affatto recentemente (1917) Armand-Delille e Lemaire, nel loro studio sulla malaria in Macedonia, insistono sul medesimo concetto e parlano di una vera e propria forma meningea, convulsiva dell'accesso palustre.

La prima osservazione di sindrome cerebro-spinale in un malarico simulante una meningite, risalirebbe a Moore (1902): da allora in poi le osservazioni si sono moltiplicate: e specialmente in questo ultimo quinquennio si sono fatte più frequenti, in rapporto alla maggiore frequenza delle sindromi malariche presso gli eserciti combattenti.

Pitavulis, Ficacci, Vita Miccichi, Caputo, Vitello, Lortat-Jacob e Caïn, Dumolard e Flottes, Ardin Delteil, Raynaud e Grancher, Dumolard, Aubry e Trolard, Le Faucheur, Porot, Roussel e Fourcade, Rubino, Monier-Vinard, Paiseau e Lemaire, Armand-Delille e Lemaire, De Massary e Tokmann, Barrillon, Alliot, Appel e De Mouzon, Commes, Paiseau e Hutinel, ecc., hanno descritto casi di meningite o meningismo malarico e tutti hanno insistito sulle difficoltà diagnostiche che spesso queste sindromi morbose possono presentare allo inizio, e nella fattispecie quando ricorrono contemporaneamente in più individui di una medesima collettività, in modo da mentire l'esistenza di vere e proprie forme di meningiti cerebro-spinali epidemiche; anche l'Ascoli riconosce la difficoltà diagnostica che presentano le comitate soporose accompagnate da manifestazioni meningeae.

Recentemente autori francesi (Dumolard e Aubry, Le Faucheur, Porot, Commes, Paiseau e Hutinel), per quella particolare tendenza che li distingue nel creare nuove sindromi nosologiche, hanno voluto circoscrivere i vari sintomi meningei della malaria in una vera e propria entità nosologica, la « *méningite palustre* » (Paiseau e Hutinel) o il « *meningo-paludisme* » (Commes).

Essi distinguono delle semplici reazioni meningeae citologiche o solo anatomiche, o cliniche (rilevabili all'erpate bucco-facciale, all'amaurosi, alla paralisi dei nervi cranici che talora accompagnano la forma morbosa), mentre quasi costantemente non si ha altro sintoma che cefalea violenta e vomito; da queste si differenziano gli stati meningei (o meningismo), nei quali si hanno sintomi meningei, mascherati da segni generali di ordine diverso: essi sono frequenti nei bambini: per lo più si riscontrano sintomi meningei o meningo-encefalici (delirio, cefalea, scosse convulsive dei muscoli, rigidità nucale, sintoma di Kernig, posizione a cane di fucile, ecc.). Generalmente alla sintomatologia clinica non corrisponde un adeguato reperto anatomico-patologico: la loro diagnosi è particolarmente difficile perchè i sintomi non sono per nulla caratteristici, nè sempre v'è la temperatura intermittente che possa mettere sull'avviso; la prognosi è per lo più favorevole.

Una terza sindrome è data dalle *meningiti acute malariche*: in queste, che gli AA. vogliono far assurgere a vera e propria varietà dell'accesso pernicioso, la sintomatologia meningeale domina il quadro, simulando la meningite cerebro-spinale: ai sintomi sovradescritti si aggiunge per lo più notevole iperestesia, non miosi ma midriasi (a differenza di quanto si riscontra nell'accesso malarico comune), spesso bradicardia, stipsi, iperalbuminosi e linfocitosi nel liquido cefalo-rachidiano: non è raro riscontrare anche convulsioni epilettiformi con perdita della coscienza.

Per quanto concerne il comportamento del liquido cefalo-rachidiano nelle sindromi meningeale da malaria, mi riferisco, oltre agli autori francesi suddetti a quanto fu scritto sull'argomento da Pende (5 casi di perniciosa malarica) e recentemente da Genoese (osservazioni su 10 bambini malarici, presentanti sintomatologia meningo-cerebrale).

Il comportamento è diverso nei vari casi e non sempre v'ha rapporto fra l'entità della reazione albuminosa o citologica del liquido con la gravità dei fenomeni clinici. Il liquido cefalo rachidiano alcune volte fu ritrovato perfettamente normale: nella quasi totalità dei casi esso si presentava limpido, acqua di roccia, e non dava mai reticolo.

L'*ipertensione* del liquido fu riscontrata senza costanza da Porot, frequentemente da Barrillon e Alliot, mai da Roussel e Fourcade, Paisseau e Hutinel. *Iperalbuminosi* trovarono con quasi assoluta costanza tutti gli autori, ma in grado diverso, talora scarsa (Genoese) e non sempre in rapporto con la gravità dei sintomi clinici. *Reazione linfocitaria* fu osservata quasi sempre (Rubino, De Massary e Tockmann, Lortat Jacob e Cain, Dumolard e Flottes, Dumolard Aubry e Trolard, Monier-Vinard, Paisseau e Lemaire, Armand-Delille e Lemaire, Paisseau e Hutinel) e talora anche in assenza di ogni fenomeno nervoso (Genoese), mentre Pende e Porot la riscontrarono con incostanza, e Roussel e Fourcade, Barrillon e Alliot quasi mai.

Raramente fu riscontrata *polinucleosi* (Porot), e reazione endoteliale. Sembra non esista rapporto alcuno fra sintomi clinici e formola citologica; il parassita malarico non fu mai rinvenuto nel liquido cefalo-rachidiano (Barrillon e Alliot). Ricorderò da ultimo come Pende abbia messo in evidenza nei suoi 5 casi una diminuzione dei cloruri, non parallela all'abbassamento del punto crioscopico, mentre Genoese trovò i cloruri costantemente aumentati nei suoi casi, normale essendo il tasso del glucosio.

I fenomeni nervosi e meningei osservati nei malarici e la corrispondente reazione del liquido cefalo-rachidiano volevano essere spiegati sulla base di alterazioni anatomo-patologiche dei centri nervosi, riferibili alla malaria. Già il Baccelli aveva messo in luce che « la malaria colpisce nel sistema nervoso specialmente la sezione ganglionica » e Lavéran aveva scritto che « les méninges (nella malaria) sont le plus souvent à l'état sain, cependant sur les sujets morts de fièvre pernicieuse il n'est pas rare d'observer une injection vive des méninges à la convexité du cerveaux, voire même des lésions de méningite. »

V'ha chi parla di semplice iperemia (Rubino), chi invece invoca l'accumulo di pigmento nei capillari cerebrali con conseguente alterazione della parete

(Niemeyer, Frerichs) od obliterazione del lume, donde emorragie, focolai di rammollimento, apoplezia capillare (Charcot) ed altri (Bastianelli, Bignami, Celli, Marchiafava) parlano di vere e proprie emorragie puntiformi disseminate nella sostanza bianca o prevalentemente in alcune zone della corteccia e dei gangli basilari; altri infine pensano all'azione a distanza di tossine sui vasellini cerebrali (Roche, Lemoine, Pensuti, Dopfer, Sacquepée, Chiarini, Schupfer). Genoese opina che i fenomeni nervosi riscontrati nei malarici trovino la loro spiegazione nelle trombosi parassitarie e nelle conseguenti congestioni rapide e variabili: e per chiarire le modificazioni del liquido, diverse secondo i casi, ammette che qualora l'azione delle tossine si faccia sentire sui plessi coroidi si abbiano alterazioni e modificazioni quantitative del liquido, senza che i vasi meningei siano attaccati in modo da dare passaggio all'albumina ed ai leucociti: il che si verificherebbe solo nei casi gravi.

Certo è che al giorno d'oggi dobbiamo ammettere (Ascoli) che nella malaria intervengono sempre fenomeni d'iperemia e talora di trombosi dei vasi cerebrali: la iperemia è transitoria e spesso non lascia tracce di sé e si localizza più frequentemente nella sostanza grigia del cervello e del cervelletto, mentre emorragie puntiformi si riscontrano nella sostanza bianca, o disseminate, o localizzate in singole zone (centro ovale, capsula, cervelletto). Spesso esistono alterazioni della cellula nervosa, consistenti in cromatolisi e lesioni nucleari e dei prolungamenti, specie di quelli dendritici, più raramente del cilindrase.

Ma v'ha di più: nell'interpretare i sintomi nervosi da malaria non possiamo astrarre, oltrechè dalle molteplici alterazioni tessurali e vascolari, per lo più lievi e riparabili, che la malaria determina negli organi nervosi e dalle ripercussioni tossiche delle alterazioni viscerali indotte dall'infezione stessa, anche dall'influsso dell'anemia e dalla cachessia, caratteristiche dell'infezione, sul sistema nervoso dei malati, e dagli effetti dannosi derivanti dall'uso della chinina, sia come fenomeni di ipersensibilità, sia — col prolungato uso — come veri e propri fatti tossici (P. Rusca).

Se ora sulla base di quanto ho ricordato, vogliamo analizzare un po' minutamente e discutere la sintomatologia presentata dal nostro ammalato, vediamo quanto fosse difficile *ab initio* la diagnosi di malaria. La mancanza, per lo stato soporoso in cui il p. versava, dei dati anamnestici, che ci avrebbero illuminati sull'esistenza o meno di una pregressa malaria, la mancanza di una netta curva intermittente e di un vero e proprio carattere accessuale con brivido e sudorazione a cagione dei brevissimi, fugaci periodi di abbassamento termico, che non arrivavano mai alla vera e propria apiressia per effetto di accessi rapidamente subentranti (1), il lieve tumore di milza clinicamente rilevabile, e d'altra parte l'esistenza di una sintomatologia nervosa, meningea, che con la febbre dominava il quadro morboso, non ci inducevano certo sul principio a pensare alla malaria. L'ipotesi di una grave infezione a tipo setticemico era convalidata, oltrechè dai dati sovraesposti, anche dallo stato soporoso, adinamico presentato dal paziente, dallo stato saburrare delle prime vie digerenti, dall'esistenza di diarrea, di albuminuria e cilindruria.

(1) Questa osservazione fu fatta spesso nelle perniciose, specie nelle comitate (Ascoli):

Fra i sintomi iniziali e costanti vediamo figurare oltre alla *cefalea*, il *vomito*, per lo più a getto, indipendente dall'assunzione o meno di cibo, spesso in rapporto col cambiamento di positura dell'infermo: è bensì vero che il vomito è sintoma quasi costante (e con questi peculiari caratteri) dell'accesso malarico, specie dell'accesso pernicioso (Ascoli), ma è anche vero ch'esso è sintoma, che quasi mai va disgiunto dalla sindrome meningitica, a base della quale entra, con altri due, a costituire la così detta triade sintomatica.

Dominava il quadro la profonda e precoce *miastenia* (1) presentata dal paziente: questo sintoma — sul quale ritornerò più oltre — è stato riscontrato più volte nella malaria, specie nelle comitate soporose, ora diffuso a tutti i muscoli, ora localizzato a certi gruppi muscolari, del capo, degli arti (Forlì, Fusco, Ascoli): anche l'*apatia*, il particolare *stato soporoso* presentato dal mio paziente è proprio di certe gravi sindromi malariche le perniciose (Fusco, Forlì) — nelle quali spesso conduce al coma (Rubino, Ascoli) — ed è noto altresì come nei bambini questo sintoma ricorra con particolare frequenza (Vagalussa, Porot, Rubino), mentre in altri casi si può riscontrare delirio (Vitello) ed anche convulsioni (Paisseau e Hutinel, Valagussa, Gencese). A questi sintomi va aggiunta la *bradilalia*, o parole lenta, stentata (differenziabile da quella scandita) che già Forlì, Fusco, Ascoli hanno osservato nei loro casi di perniciose: e tutt'e tre questi sintomi della perniciosa, astenia, apatia, bradilalia il Pansini riferisce, con altri, ad un *deficit* di funzione cerebellare, perchè il circolo cerebellare è più facilmente soggetto alle lesioni circolatorie imputabili alla malaria, in causa del difetto di drenaggio linfatico, pel fatto che la pia non penetra nei solchi cerebellari ed i rami arteriosi decorrono isolati, non a rete, e con anastomosi limitate, entro la sostanza nervosa: lo stesso autore ha potuto constatare che manca sempre ogni paralisi od atrofia od alterazione della reazione elettrica dei muscoli colpiti, mentre sono normali le sensibilità generali e specifiche e gli sfinteri ed è integra la psiche.

Mancava nel mio caso una vera e propria *iperestesia* sia generalizzata, sia localizzata, che, come ho già ricordato, avrebbe completato il quadro meningitico: è bensì vero che nel secondo giorno di degenza (e solo in questo) l'a. si lamentò di algie diffuse, ma è vero anche che mai mi fu dato poterle mettere in relazione con stimolazioni dei sensi specifici, o con eccitazioni tattili della superficie corporea: abbastanza raro è il ricorrere della iperestesia nelle perniciose malariche (casi di Rubino, Ascoli, Paisseau e Hutinel) onde questo sintoma negativo parmi avere un certo valore contro la diagnosi di meningite nei casi di malaria a sindrome meningeale.

Ho ricordato come in terza giornata i fenomeni di contrattura si facessero più evidenti nel mio paziente: *l'attitudine a mantenere le gambe flesse, a cane di fucile* è già stata osservata da altri nei loro casi (Rubino, Paisseau e Hutinel) e così pure la *rigidità nucale* (Rubino, Vitello, Ascoli, Paisseau e Hutinel, Barillon, Alliot, ecc.) ed il *fenomeno della nuca* più difficile a interpretarsi è il sintoma di Kernig unilaterale, localizzato a destra, osservato nel mio caso: ad un simile reperto, nel corso di una perniciosa malarica con manifestazioni nervose, non

(1) Nel senso clinico, mancando il dato dell'esame elettrico (*reazione miastenica*).

ho trovato accenno, scorrendo la non piccola letteratura, mentre da molti (Rubino, Vitello, Ficacci, Ascoli, Barrillon, Alliot, Paisseau e Hutinel ecc.) fu osservato con relativa frequenza il fenomeno di Kernig bilaterale, che invece sarebbe abbastanza raro per altri (Genoese). Io non voglio qui addentrarmi nella interpretazione del fatto, la quale sarebbe oltremodo ardua, tanto più che ancor oggi le opinioni sono discordi sulla interpretazione del fenomeno di Kernig, quale si osserva di regola, ossia bilaterale, e che non serve a differenziare, come si voleva, il meningismo dalla meningite: ricorderò soltanto come Sailer, che a lungo si occupò delle contratture unilaterali, interpreti il sintoma di Kernig unilaterale come esponente di una lesione cerebrale unilaterale, determinante la paresi spastica di un solo lato del corpo: secondo la maggioranza degli autori il s. di Kernig deve invece essere considerato come sintoma di lesione parziale del tratto piramidale, non distruttiva, bensì ledente la sua attività funzionale completa (Aporti).

Per quanto concerne il comportamento dei vari *riflessi* nella malaria l'Ascoli osserva ch'esso è variabile, per la diversa condizione in cui nei singoli casi vengono a trovarsi le molteplici vie dell'arco riflesso: di solito essi sono esagerati negli arti paretici; Schupfer osservò che la esagerazione dei riflessi rotulei scompare durante gli accessi febbrili, mentre si rinforza dopo la deambulazione. Nel mio caso non rilevai modificazione dei riflessi mucosi e cutanei (se si eccettua un lieve aumento dei plantari (uguale bilateralmente), mentre riscontrai aboliti i rotulei, bilateralmente, dal 3° al 5° giorno di degenza, ossia in corrispondenza del periodo di maggiore elevazione termica: il fatto ha una discreta importanza dal momento che per lo più nelle sindromi meningeae malariche i patellari sono stati riscontrati normali (Paisseau e Hutinel) oppure anche esagerati (Rubino, Forlì, Porot, De Massary e Tockmann, Pansini), mentre raramente furono trovati aboliti (Pansini in 1 caso, Leube in 1 caso, Fusco in 1 caso). Può darsi che nel mio ammalato l'abolizione dei riflessi rotulei fosse in relazione con lo stato di grave adinamia e di sopore, che ingenerava la mancanza dell'eccitabilità riflessa: questa ipotesi troverebbe appoggio nel fatto che con la defervescenza ed il miglioramento delle condizioni generali dell'infermo essi ricomparvero (6ª giornata di degenza): faccio notare come al loro riapparire il destro fosse più vivace del sinistro, fatto questo che può esser messo in relazione con quanto dissi più sopra circa la interpretazione del s. di Kernig monolaterale.

Nel mio paziente osservai frequente roteazione dei bulbi oculari verso l'alto, ma non mai strabismo (Vitello, Paisseau e Hutinel): le pupille presentarono nell'acme della febbre reazione alla luce torpida, e più la destra della sinistra, in seguito la reazione ridivenne normale: non riscontrai nè midriasi (Paisseau e Hutinel), nè miosi, nè anisocoria (Ficacci), tutti sintomi che furono descritti in casi di sindromi meningeae da malaria.

Passati in rivista i vari sintomi nervosi presentati dal mio ammalato, una osservazione assai importante per la diagnosi scaturisce dall'attento esame del modo d'insorgere e di comportarsi dei medesimi.

Scorrendo il diario di degenza del paziente noi vediamo come i sintomi meningei non abbiano mai presentato un decorso progressivo, come avviene

nelle meningiti (nelle quali di regola un sintoma che si è stabilito come esponente clinico di una vera e propria lesione anatomica dei centri nervosi, permane e non si modifica, nè regredisce): ma anzi abbiano subito delle alternative, delle intermissioni direi quasi, che mostravano un certo rapporto con le variazioni della curva termica nelle diverse ore della giornata, per poi scomparire definitivamente con la caduta della febbre e l'avvenuto miglioramento generale dell'infermo per effetto della terapia specifica istituita.

Già il sommo Capozzi aveva messo in evidenza come non sia mai dato osservare nella sindrome meningeale da malaria una successione regolare, tipica dei fenomeni meningei, i quali sono invece disordinati, instabili, mutevoli: questa osservazione del grande Clinico occorre tenere ognora presente, perchè può essere di somma utilità per la diagnosi differenziale in casi che, come il mio, possono, all'inizio, presentare notevole difficoltà diagnostica.

Sorge ora la domanda: nel mio caso si può parlare di meningite malarica o devesi limitare la denominazione del quadro a quella di meningismo?

Già l'incostanza, la fugacità dei sintomi depone per il meningismo. Se stiamo alla interpretazione che del meningismo ha dato il Maragliano, il quale vuole che nel meningismo esistano solo i fenomeni di eccitazione, in assenza di fenomeni paralitici, non possiamo, nel nostro caso, risolvere la questione perchè i fenomeni di eccitazione fecero difetto *ab initio*.

Più probativo è il criterio che si fonda sull'esistenza (meningite) o meno (meningismo) di alterazioni del liquido cefalo-rachidiano. Nel nostro caso il liquido era limpido, acqua di roccia, come è per lo più, secondo la maggioranza degli autori, nelle sindromi meningei di malaria: esso usciva sotto discreta pressione, non presentava nè aumento dell'albumina, nè reazione linfocitaria; solo la reazione di Boveri al permanganato era leggermente positiva.

Nel mio paziente non mi fu dato osservare quanto ha già posto in rilievo Genoese circa il miglioramento della sintomatologia meningeale per effetto della rachicentesi: il miglioramento, o meglio la scomparsa dei fenomeni, si ebbe, come ho ricordato, solo per effetto della cura chininica.

I dati sovraesposti ci porterebbero ad ammettere che nel nostro caso, come nella pluralità dei casi consimili, si sia trattato di meningismo; il reperto anatomico-patologico di un edema cerebrale interstiziale e ventricolare con lieve iperemia delle pie meningi ci dimostra che alterazioni, anche d'indole puramente circolatoria, devono essersi verificate nell'encefalo del nostro paziente, a spiegare la peculiare sintomatologia nervosa. Ed il reperto necroscopico ha tanto maggior valore in quanto si potè averlo a breve distanza di tempo dagli ultimi accessi febbrili.

Non vi ha dubbio quindi si sia trattato nel nostro caso di meningismo nel corso di una perniziosa malarica: meningismo che avrà avuto per base anatomica la esistenza di quelle alterazioni circolatorie, fugaci, transitorie, dovute all'accumulo dei parassiti e dei globuli parassitiferi nei tenui capillari cerebrali, che più sopra ho ricordato.

Parmi superfluo il voler creare — come fanno gli autori francesi — una nuova sindrome di « meningite malarica »: qualora si pensi che la sintomatologia

stessa della vera meningite è nel suo complesso fittizia, perchè le manifestazioni cliniche che la caratterizzano, son quasi sempre fenomeni reattivi dell'asse cerebro-spinale, consistenti in congestione od ischemia, compressione, azione di tossine, ecc. (Hutinel e Voisin), e qualora poi si rifletta alla grande variabilità dei sintomi riscontrati nella « meningite malarica », nessuno dei quali è veramente patognomonico e costante, si vede quanto meglio risponda al concetto clinico l'attenersi alla antica denominazione di perniciosa con fenomeni meningei, o nervosi che dir si voglia, perchè, qualunque sia l'importanza che questi ultimi vengano ad acquistare, la dominatrice del quadro clinico sarà sempre l'infezione malarica con le sue multiformi manifestazioni morbose, ripercuotendosi sui più diversi apparati.

Prima di chiudere la discussione della sintomatologia nervosa presentata dal nostro ammalato, vien fatto di ricordare come di regola gli stati meningei, per concorde parere degli autori, insorgano nelle forme gravi dell'infezione palustre, all'inizio. Nel nostro caso dobbiamo considerare che dall'anamnesi risultava come il paziente avesse sofferto 6 anni prima, per la durata di 1 anno circa, di febbri malariche, contratte nella sua isola, le quali, a quanto egli, ripetutamente interrogato, affermava, dovevano essere state a tipo terzanario: l'infezione attuale si rivelò una tipica estivo-autunnale, come all'esame del sangue si poté stabilire: nessun dato potei ricavare circa il luogo e il tempo del contagio (durante il tempo passato alla fronte, il p. fu sempre con la sua Brigata in Valle Sugana), ma ho buoni motivi per credere che si trattasse di una reinfezione piuttosto che di una recidiva; d'altronde l'assenza di lesioni antiche rilevate nella milza, la quale presentava invece tutti i caratteri dell'infezione recente, mi fanno pensare che nonostante il lungo decorso, l'a. sia completamente guarito dalla malaria pregressa, e si sia reinfettato recentemente con una grave forma di perniciosa, appunto allo inizio della quale, sarebbero insorti i fenomeni nervosi e meningei.

Ma per non fermarmi sopra il *subittero*, frequentissimo nei malarici e sulla *nefrite* presentata dal nostro ammalato, che all'autopsia risultò essere acutissima, e che alla malaria è riferibile [perchè in questa affezione è frequente più di quanto non si creda (Ascoli), avendo per esponente un'albuminuria, spesso in relazione agli accessi febbrili, e talora anche l'anuria (Paisseau e Hutinel)], altri sintomi rilevati nel nostro paziente vogliono una più ampia spiegazione e discussione: alludo ai peculiari caratteri del polso, alla ipotensione arteriosa, alla diarrea, alla pigmentazione cutanea ed anco all'astenia grave, sulla quale più sopra ho detto di voler ritornare.

Il *polso* nel mio caso, integro essendo il cuore, era frequente, in relazione con la temperatura, concordemente con le osservazioni di Rubino e di De Massary e Tockmann—Porot osservò invece un caso di dissociazione fra polso e temperatura in un pernicioso con sindrome meningea, altri riscontrarono quasi sempre bradicardia (Ascoli, Barrillon e Alliot, Paisseau e Hutinel, lo stesso Porot)—ma soprattutto era molle, ipoteso (Ascoli, Quadri, Monier-Vinard e Caillé), poco influenzabile con la somministrazione di adrenalina: solo dopo la defervescenza si fece più pieno, più valido. Ricordo come, a differenza delle osservazioni di

Ascoli, di Paiseau e Hutinel, il mio paziente presentasse nel periodo febbrile *diarrea*: ho messo in rilievo la peculiare *tinta bronzina* della cute del mio ammalato, il quale d'altra parte non presentava traccia alcuna di pigmentazioni mucose.

Tutti questi sintomi, e v'includo l'*astenia*, quando si presentano in malarici, si tende a riferire al giorno d'oggi ad insufficienza surrenale, ad iposurrenalismo.

Già da tempo si era supposto (Ascoli, Grall, Castellani e Chalmiers), che la malaria dovesse avere influenza sulle ghiandole endocrine e soprattutto sulle capsule surrenali, nel senso di provocare una insufficienza funzionale di detti organi: osservazioni recenti hanno confermato questo modo di vedere: le prime osservazioni anatomiche risalgono a Barker, il quale poté dimostrare nelle capsule dei malarici accumulo di parassiti e attiva fagocitosi con partecipazione degli endoteli, rigonfiamento e vacuolizzazione e degenerazione grassa degli elementi propri, i quali presentavano altresì alterazioni nucleari.

Garin, Sarrouy e Pouchet ammettono che, all'infuori delle surrenaliti acute, nel 4 % dei casi di malaria si osservano sindromi fruste, che si sviluppano tardivamente, anche dopo alcuni mesi dalla infezione primitiva, ribelli alle cure ferro-arsenicali, ma giustiziali col chinino e l'adrenalina: caratteristiche di queste forme sarebbero la pigmentazione della cute e delle mucose, la forte ipotensione arteriosa, i fenomeni vasomotori (linea bianca di Sergent), i disturbi digestivi, l'aumento di volume del fegato ed il subittero: a differenza di quanto si osserva nel morbo di Addison la formola leucocitaria rimarrebbe normale e normale pure il numero dei globuli rossi (criterio questo che li differenzia nei riguardi del quadro ematologico dagli accessi malarici, nei quali le capsule rimangono indenni), con diminuzione dell'emoglobina e quindi valore globale inferiore a quello dei malarici puri.

Caratteristica della sindrome morbosa sarebbe la profonda astenia: il ritorno alle condizioni normali dopo l'accesso sarebbe in questi casi assai più tardivo che negli altri, non complicati.

Osservazioni analoghe hanno fatto Paiseau e Lemaire nel corso di certi accessi perniciosi della malaria: essi hanno individualizzato una sindrome caratterizzata da ipotensione arteriosa, in assenza d'anomalie del ritmo cardiaco, vomito, diarrea, dolori lombari e addominali, astenia e fenomeno della linea bianca di Sergent-Bernard: in 3 autopsie di soggetti che avevano presentato tali sintomi gli AA. han riscontrato l'esistenza di lesioni profonde delle capsule surrenali, consistenti in alterazioni degenerative delle cellule, emorragie, trombosi arteriose; mentre nel fegato, nella milza e nei reni non rilevarono lesioni tali che potessero spiegare la morte dei pazienti.

Essi parlano di *surrenaliti infettive*, nelle quali l'agente morboso, l'emosporio, è sempre reperibile in seno dell'organo colpito: ed opinano che la sindrome morbosa possa permanere anche dopo la scomparsa quasi completa del parassita per effetto del trattamento chininico: con ciò spiegherebbero certe morti tardive nell'algidismo malarico, quando il parassita non è più dimostrabile nel sangue: e sono inoltre proclivi a credere che la sindrome surrenale, più o meno attenuata, intervenga non solo negli accessi perniciosi, ma anche nell'accesso banale ed in certi stati di paludismo cronico: onde il corollario terapeutico di associare all'uso del chinino anche quello dell'adrenalina, per combattere gli stati algidi della infezione palustre (ipodermoclisi alla Pende).

Il Quarelli ha descritto l'anno scorso sotto la denominazione di « malattia di Addison ad eziologia malarica » due casi non seguiti da autopsia, nei quali alla sindrome perniciosa malarica si associavano astenia, ipotensione e pigmentazioni cutanee e mucose, e forti dolori addominali, interpretati dall'A. come crisi solari. Egli non poté riscontrare il sintoma della linea bianca di Sergent-Bernard, nè la diarrea: anche il riflesso oculo cardiaco fu negativo, mentre la formola ematologica rivelò una relativa linfocitosi e mononucleosi.

Entrambi gli ammalati di Quarelli erano uomini di costituzione robusta, ben nutriti, immuni da tubercolosi: entrambi avevano contratto la malaria qualche mese prima. La cura adrenalina associata alla chinina produsse in uno di essi un notevole miglioramento, ma non una regressione dei sintomi, perchè l'astenia e la pigmentazione cutanea permanevano anche dopo qualche tempo dall'istituzione della predetta terapia.

Mentre Paisseau e Lémaire opinano che le pigmentazioni cutanee siano proprie solo delle forme di iposurrenalismo malarico a decorso lento, cronico, Quarelli è d'avviso che esse possano intervenire anche nelle forme a decorso rapido, e rapidamente mortali.

Anche il De Biase (1918) ha raccolto 2 casi di perniciosa malarica, nei quali, dopo scomparsa la febbre per effetto della cura chinina istituita, permanevano i segni di gravissima astenia, algie lombari, ipotermia, tachicardia e ipotensione arteriosa, inappetenza, vomito; in entrambi i casi la terapia adrenalina ebbe ragione dei sintomi morbosi, confermando ancora una volta la loro origine da deficit surrenale e simpatico. L'A. opina che le tossine malariche agiscano sui gangli semilunari, il plesso celiaco e le capsule surrenali, localizzandosi eventualmente in questi organi: ma si domanda altresì perchè in una minoranza e non in tutti i malarici intervengano questi fenomeni di iposurrenalismo: egli tenta di spiegare il fatto con la dottrina della predisposizione (1).

Nel nostro caso abbiamo riscontrato una sintomatologia press'a poco simile a quella descritta dagli autori: è bensì vero che non esistevano pigmentazioni mucose e che faceva difetto il segno della linea bianca di Sergent-Bernard, al quale gli AA. francesi, contrariamente al Quarelli, danno grande valore; ma è pur vero che tutti gli altri sintomi (astenia profonda, tachicardia, ipotensione, diarrea, cute bronzina) esistevano nel nostro paziente: che questi sintomi fossero in rapporto diretto con la infezione malarica era lecito sospettare in vita, perchè li vedemmo in parte attenuarsi, in parte scomparire dopo l'istituzione della cura chinina: poco manifesta invece fu l'azione dell'adrenalina sul polso, essa non valse nemmeno ad aumentare in modo apprezzabile la diuresi, dal che si sarebbe potuto arguire l'avvenuto aumento della pressione arteriosa.

Ma la sezione doveva mettere in evidenza gravi alterazioni a carico delle surrenali, che rendevano piena ragione della sintomatologia da iposurrenalismo.

La caseosi bilaterale dei surreni evidentemente esisteva da tempo, a giudicare dalla specie e dall'entità delle lesioni capsulari, nonchè dai peculiari caratteri del cuore, che era piccolo, ipotrofico, certamente secondario alla lesione sur-

(1) Anche da autori sud-americani furono recentemente descritti casi di surrenalite acuta, malarica (Fraga, Boaventura).

renale: essa era altresì primaria, in assenza di ogni lesione specifica macroscopicamente dimostrabile a carico dei vari organi ed apparati.

A questo proposito giova qui accennare alla questione dell'antagonismo fra malaria e tubercolosi: se la coesistenza dei due morbi era giudicata eccezionalmente rara da Lancisi, Wells, Bong, Harrison, Boudin (più forse per il fatto che la malaria si sviluppa generalmente nei climi meridionali e marittimi, ove esistono in certo qual modo le condizioni meno favorevoli all'attecchimento della tubercolosi, che non per un vero e proprio antagonismo fra le due forme), Virchow, Bufalini, Tomasi, Baccelli, De Renzi, Schneevoogt ammettevano invece come non rara la possibilità che un malarico divenisse tubercoloso od un tubercoloso fosse colpito da malaria: e questo modo di vedere trovò conferma nei reperti anatomo-patologici di Tomasi-Crudeli, Ferraresi, Ascoli, Craig, Marchiafava: Ascoli opina anzi che la malaria imprima alla tubercolosi un decorso particolarmente lento.

Ricordo l'aforisma evocato dal Baccelli « de duobus morbis corpus unum obsidentibus potior alterum obscurat »: probabilmente la tubercolosi primaria delle capsule si è svolta lentamente, subdolamente nel nostro ammalato, di guisa da non dare mai segno di sé; sopravvenne la malaria a mascherare completamente il quadro, coi suoi sintomi tumultuosi, appariscenti, e forse a dare il colpo di grazia a quelle capsule già quasi completamente insufficienti: si sarebbe cioè determinato quello stato di insufficienza surrenale acuto che per Sergent e Bernard (1898) è la vera causa di tante morti improvvise nel corso di malattie infettive.

E l'ammalato morì in algidismo, profondamente astenico, quando, dopo il lieve miglioramento avuto con la cura chininica, si poteva credere di avere quasi vinta l'infezione malarica.

Concludendo, il caso da me illustrato offre notevole interesse anche dal punto di vista della sindrome surrenale presentata dal paziente: l'esistenza (o meglio preesistenza) di una caseosi bilaterale dei surreni in un pernicioso malarico è evenienza non comune, per quanto mi risulta, epperò interessante: certo essa ci spiega a sufficienza, sulla scorta di sicuri dati anatomo-patologici, la sindrome da insufficienza surrenale riscontrata in vita e che in vita veniva logico riferire unicamente alla infezione malarica: e d'altra parte ci dimostra come in ogni caso simile di pernicioso, accompagnata da gravi fenomeni di deficit surrenale, si debba andar cauti nel porre diagnosi di lesione ematozoaria delle capsule, ammessa forse con troppa facilità da alcuni autori, specie francesi, e si debba sempre pensare anche alla coesistenza, magari alla preesistenza, della tubercolosi dei surreni.

Milano, luglio 1919.

BIBLIOGRAFIA.

- ABRAMI. *Le palud. prim. en Macéd. et son trait.* « Bull. et mém. Soc. méd. d. Hôp. » 1917. p. 500.
 APORTI. *Contr. allo studio del meningismo.* « La Clin. Mod. », N. 36-38, 1903.
 ARDIN-DELTEIL, RAYNAUD ET GRANCHER. *Etats méningés au cours du paludisme.* « Bull. méd. d'Alg. », 10 nov. 1911.
 ARMAND-DELILLE et LEMAIRE. *Le paludisme en Macédoine.* Masson, Paris, 1917.
 ASCOLI V. *La malaria.* U. T. E. T., 1915.
 BARDELLINI. *Disturbi e alterazioni del sist. nervoso nella malaria,* 1898.

- BARKER, cit. da V. ASCOLI.
- BARRILLON, ALLIOT, APPEL, DE MOUZON. *Méningisme, états méningés et méningite dans le paludisme aigüe* « Paris méd. », N. 39, 1918.
- BOAVENTURA. *Sobre un caso de suprerrenalite pal.* « Braz. med. Rio d. J. » 1918, p. 230.
- CAPUTO. *Meningite da malaria.* « Gazz. degli Osp. mil. », 1908.
- CASTELLANI e. CHALNIERS. « *Manual of trop. Med.* ».
- CESA BIANCHI. *Sulla cura della malaria nei combattenti.* « Attual. Med. » 1918.
- ID. *Osservazioni sulla malaria nelle truppe combattenti.* « Rif. Med. », N. 30, 1917.
- COMMES. *Le méningo-paludisme.* « Bull. Soc. path. exot. », Paris, 1918, p. 694.
- DE BIASE. *L'insufficienza surrenale acuta e la malaria.* Foggia, 1918, rif. in « Terapia », N. 32, 1919.
- DE MASSARY et TOCKMANN. *Un cas de paludisme avec réact. méningée violente, etc.* « Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. » Paris, 1917, pag. 1195-1200.
- DUMOLARD et AUBRY. *Etats méningés dans le paludisme.* « Bull. méd. d'Alg. », 10 déc. 1911.
- DUMOLARD, AUBRY et TROLARD. *Complications nerveuses du paludisme.* « Rev. neur. », 30 juill. 1912.
- DUMOLARD et FLOTTES. « Bull. méd. d'Alg. », 1910.
- FICACCI. *Della sindrome meningocerebellare in terzanario primaverile.* « Gazz. Osp. e Clin. », 24 febr. 1907, (Soc. Lancis., 5-1-1907).
- FORLÌ. *Un caso di sindrome cerebellare da malaria.* « Gazz. Osp. e Clin. », 24 febr. 1907. (Soc. Lancis., 5-1-1907).
- FRAGA. *Soprarrenalite aguda ne impaludismo.* « Braz. med. », Rio de J. 1917, p. 349.
- FUSCO. *Sindromi nervose da malaria.* « Gazz. Osp. e Clin. », 1911.
- GARIN, SARROUY, POUCHET. *Les syndr. surrenaux frustes dans le pal. sec.* « Le Progr. Méd. », N. 39, 1917.
- GENOESE. *Il liq. cefalo-rachidiano nella malaria dei bambini.* « Policl. », sez. prat., 15 giugno 1919.
- JACKSON. « Journ. of Amer. med. Ass. », N. 13, 1907.
- LE FAUCHEUR. *Manifestations méningées au cours du paludisme.* Thèse, Montpellier, 1913.
- LORTAT JACOB et CAIN. *Coma palud. avec react. méningée.* « Bull. Soc. Méd. d. Hôp. », Paris, déc. 1909.
- MONIER-VINARD et CAILLÉ. *La tens. artér. dans le pal. febr.* « Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. » 1917, p. 449.
- MONIER-VINARD, PAISSEAU, LEMAIRE. *Cytologie du liq. c. r. au cours de l'accès pal.* « Bull. et mém. Soc. méd. d. Hôp », Paris, 1916, p. 1607.
- MOORE. St. Louis C. of Med., 1902.
- NOGARA. « Gazz. Osp. e Clin. », N. 127, 1908.
- PAISSEAU et LEMAIRE. *Surrénalites aigües dans les accès pernicioeux palustres.* Acad. de Méd., 17 oct. 1916. ID. « Presse Méd. », 4 déc. 1916.
- ID. *La cachexie aigüe du pal. prim.* « Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. », 1916, p. 2204.
- PAISSEAU, HUTINEL. *La meningite palustre.* « Paris méd. », 8 mars 1919.
- PENDE. *Il liq. cef. rach. in alcuni casi di pernicioosa malarica.* Soc. Lancis. Osp., Roma, 1905.
- ID. *Sulla cura dei soldati malarici* « Policl. », sez. prat., 1917, p. 763.
- PITAVULIS. *Méningites par suite de paludisme.* « Grèce méd. », 1907 (cit. da PAISSEAU, HUTINEL).
- POROT. XX Congr. d. méd. neurol. 1918 — ID. « Tunisie méd. », 1911 e 1913.
- QUADRI. *Sul comportamento della press. art. nella infex. malarica.* « Policl. », Sez. Med., 1904, pag. 525.
- QUARELLI. *Della mal. di Addison di eziologia malarica.* « Pens. Med. », N. 7, 1918.
- ROUSSEL et FOURCADE. Soc. de méd. d'Alger, 1913.
- RUBINO. « Riv. Osp. », 1914.
- RUSCA P. *Sul tremore nella malaria.* « Il Policl. », Sez. Med., 1918.
- SCHUPFER. *Dist. nerv. da malaria.* « Boll. Accad. », Roma, 1912.
- VALAGUSSA. *Capit. « La malaria » in PFAUNDLER e SCHLOSSMANN.* Tratt. di Pediatria; trad. it., vol. IV, Vallardi, Milano, 1919.
- ID. *Consult. di clin. e terap. infant.*, Roma, 1915.
- VITA MICCICHI. *Mening. da malaria* « Gazz. Sic. di Med. », Palermo 1908.
- VITEILLO. *Della sindrome mening. nella pernicio. malarica.* « Policl. », 1909.
- WALTERSHÖFER. *Zerebralersch. bei Malaria.* « Münch. med. Woch. », 1918, p. 802.

Diritti di proprietà riservati. — L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

SOMMARIO:

- I. A. Roccavilla. - *Sindrome dei quattro ultimi nervi encefalici.* — II. G. Ferrari. - *Lesioni oculari nell'encefalite letargica.* — III. P. Bosi. - *Del potere assorbente del carbone e delle incompatibilità ad esso legate.*

I.

CENTRO FISIOTERAPICO DEL CORPO D'ARMATA DI BOLOGNA IN MODENA.

Direttore Magg. med. A. ROCCAVILLA.

Sindrome dei quattro ultimi nervi encefalici.

Contributo clinico allo studio dell'innervazione cranica

per il dott. ANDREA ROCCAVILLA,

Aiuto di Clinica Medica Generale nella R. Università di Modena, Libero Docente di Patologia medica e di Anatomia patologica.

Le paralisi di uno o di alcuni degli ultimi nervi cerebrali rivestono particolare importanza, e per la stessa loro rarità, e per i preziosi contributi, che può trarne la fisiologia clinica dell'innervazione encefalica.

Lesioni centrali (traumi, emorragie, polioencefaliti nucleobulbari, siringobulbia), ovvero periferiche (ferite da arma bianca o da proiettili; neuriti protopatiche o secondarie a tumori, aneurismi, gomme, raccolte settiche ecc.), sono gli agenti morbosi di queste sindromi, il numero ed il tipo delle quali, in conseguenza della guerra, sono in questi ultimi anni di molto cresciuti. Mentre infatti prima del 1914 se ne conoscevano solo quattro forme, oggi, a prescindere anche dalle parziali e dalle incomplete, se ne distinguono in tutto ben otto:

1°) *Sindrome di Avellis* (1891): dipende da una paralisi centrale o periferica del solo ramo interno dell'XI paio, deputato, come oggidì si ritiene in generale, all'innervazione motrice del laringe e del palato molle, lungo il ramo faringeo del ganglio plessiforme del vago. Da ciò emiplegia del velopendolo e della corda vocale.

2°) *Sindrome di Schmidt* (1897): È la paralisi centrale o periferica di entrambi i rami dello spinale; all'emiplegia laringopalatina si unisce quindi anche quella dello sterno-cleido-mastoideo e del trapezio.

3°) *Sindrome di Jakson* (1883): Sono contemporaneamente lesi in corrispondenza dei nuclei d'origine, più spesso lungo il decorso periferico, l'ipoglosso e

lo spinale, quest'ultimo, o'al completo, ovvero pel solo interno dei suoi due rami. Da ciò glossoplegia, emiplegia laringopalatina, il tutto con o senza concomitante sternotrapezoplegia.

4°) *Sindrome di Tapia* (1906): È quasi esclusivamente d'origine periferica e traumatica; in fondo non è che una variante della sindrome di Jakson, perchè, come in questa, la lesione riguarda l'XI e il XII paio e dello spinale, può comprendere, o entrambi i rami o solo l'interno. La differenza consiste per altro in questo, che l'interruzione delle fibre appartenenti già alla branca interna dello spinale avviene a valle dell'emergenza dal ganglio plessiforme del suo ramo faringeo ed a monte della fuoruscita dallo stesso ganglio delle fibre da cui prende corpo il ricorrente. Solo queste ultime rimangono quindi colpite, mentre restano risparmiate, totalmente o quasi, quelle che vanno al velopendolo. La Tapia corrisponde perciò ad una Jakson senza emiplegia palatina. Ossia: nella forma completa, glosso-laringo-sternotrapezioplegia; nella incompleta, solo laringo- e glossoplegia.

5°) *Sindrome di Vernet* (1917): È detta anche del foro lacero posteriore, perchè, sempre perifericamente, sono lesi i nervi che ne fuoriescono, cioè IX, X, XI paio. Clinicamente: ageusia del terzo posteriore della lingua, faringo- e laringoplegia sensitivo-motoria, velo-sterno-trapezoplegia. Dopo il primo di Vernet, altri esemplari del genere sono stati successivamente descritti da Lannois e Bourcart, Bellin e Vernet, Aloin e Halphen, Trautmann, Bruzzone, Bilancioni.

6°) *Sindrome di Collet-Sicard* (1914): Dopo quello originale di Collet, pubblicato come emiplegia glosso-laringo-scapolo-faringea, altri casi analoghi sono stati illustrati da Sicard e Rambaud, Villaret, Vernet, Vidoni, Imbert e Réal, Moure, Torrigiani, Bilancioni, Roger, rispettivamente come sindromi degli spazi condiloideo e lacero posteriori, dello spazio retrostilo-mastoideo, dei quattro ultimi nervi cranici. Sono colpiti infatti il IX, il X, l'XI (totalmente o parzialmente), il XII paio. Sempre periferica, la sindrome presenta: ageusia del terzo posteriore della lingua, glossoplegia motrice, faringo- e laringoplegia sensitivo-motoria, velo-sterno-trapezoplegia.

7°) *Sindrome di Villaret, Lannois, Beaulieu* (1918) o dello spazio retroparotideo posteriore. La sede di efficienza patogena dell'insulto per lo più traumatico e periferico è presso a poco uguale a quella della forma precedente; lo spazio cioè limitato: « in dietro dalla colonna cervicale, in dentro dal laringe, in fuori dallo st. cl. m., in avanti dall'attacco dei muscoli di Riolo » (stiloglosso, stilofaringeo, stilojoideo). Senonchè, l'insulto stesso agisce in un piano più caudale e mediale oltre ai quattro ultimi nervi cranici, che colpisce più distalmente, interessa anche il simpatico cervicale. Ne consegue una sindrome di Collet-Sicard, complicata con una simpaticoparetica di Bernard-Horner e quindi: ageusia dorsolinguale, glossoplegia motrice, faringolaringoplegia sensitivo-motoria, velo-sterno-trapezoplegia, miosi, enoftalmo, restringimento della rima palpebrale, fenomeni vasomotori vari, emidrosi, lacrimazione, ecc.

8°) *Sindrome delle sei ultime paia di nervi cranici*, con o senza sofferenze del simpatico (Lortat, Jacob e Hallez; Morestin; Oelsnitz e Cornil). Ai segni propri della sindrome di Collet-Sicard, si aggiungono anche ipo- ed acusia e paralisi del facciale.

Queste forme morbose, oltre che il quadro d'interruzione paralitica testè delineato, ne assumono talvolta uno di secondariamente irritativo totale o parziale; in luogo di inerzia motrice, di anestesia od ipoestesia e di simpaticoparesi, potranno presentarsi rispettivamente allora ipereccitabilità, spasmo muscolare, iperestesie e simpaticotonia. La ragione di questo differente contegno delle sindromi in parola, dipende, e dal modo con cui l'agente patogeno o traumatizzante ha leso i tronchi nervosi (discontinuandoli o solo irritandoli), e dalla maniera con cui ulteriormente evolvono i dissesti locali che esso vi ha indotto.

Fondamentale a tutti questi complessi sintomatici è la laringoplegia, che ne giustifica infatti il termine comune di *paralisi laringee associate*; caratteristica delle sindromi nuove è la compartecipazione del glosso-faringeo, che alle altre mancava.

Una partizione molto logica, sarebbe quella che le distinguesse in: paralisi del penultimo nervo cranico (Avellis, Schmidt); paralisi dei due ultimi nervi cranici (Jakson, Tapia); paralisi dei tre penultimi nervi cranici (Vernet); paralisi dei quattro ultimi nervi cranici (Collet e Sicard); paralisi dei quattro ultimi nervi cranici e del simpatico (Villaret, Lannois, Beaulieu); paralisi dei sei ultimi nervi cranici.

* * *

Il primo dei due casi che sto per riferire, mi sembra di un qualche valore per la stabilità definitiva, ma compensata, delle lesioni nervose e per certe indagini di dettaglio clinico cui si è ottimamente prestato. Le paralisi laringee associate ricorrono di solito infatti all'osservazione dell'otorinolaringoiatra, il quale, quasi sempre, non evade dai confini di un esame puramente locale.

Il secondo dei casi riguarda pure in origine una sindrome dei quattro ultimi nervi encefalici, ma il suo interesse è, più che altro, legato ad una residua trigeminoplegia inferiore di natura neuritico-traumatica.

CASO I. — G... R..., di Ferrara, di anni 26, soldato del 27° fanteria. Ferito ad Oslavia il 21 novembre 1915 da proiettile di fucile alla faccia, ebbe tosto violenta rinorragia, senso di apnea, cardiopalmo; appena giunto al posto di medicazione vi perdette la coscienza, nè la riacquistò che cinque giorni appresso nell'Ospedale militare di Milano, dove era stato trasferito. Al risveglio si accorse di essere dispnico e di avere immobilizzati la bocca, la lingua, le fauci, la gola, l'arto superiore sinistro ed alquanto anche l'inferiore omonimo. Un dolore acutissimo alla gola, talora irradiante al collo e persino lungo il braccio sinistro, rendeva difficile la stessa nutrizione artificiale, che veniva eseguita con liquidi e per mezzo di cannule.

Dopo 15 giorni, rimarginati i due fori della ferita, il Paz. conservava impossibilità a muovere la lingua, a parlare, a deglutire anche i liquidi, a girare e flettere il capo. Questo anzi aveva assunto, in semirotazione sinistra, una flessione paretica destra, che dovette essere corretta per oltre un mese con apposito apparecchio gessato. Risolta in gran parte la lesione motoria degli arti di sinistra e residuandone solo paralisi dolorosa della spalla e paresi parestesica del braccio, comparvero *ex novo*: cefalalgia frontale ricorrente con simultanea lacrimazione ed obnubilamento visivo all'occhio sinistro, senso di accaloramento ed emidrosi all'omonima metà della faccia e del tronco, ageusia sinistra più spiccata pel dolce e per l'amaro, ansia e dolorabilità precordiali con accessi di cardiopalmo, dispnea e senso di grave soffocazione molto spesso conati di vomito dopo l'ingestione di cibi ed abitualmente dispepsia pei solidi, cardialgia, pirosi e stipsi. I referti clinici dell'epoca,

oltre l'inerzia assoluta della corda vocale sinistra, l'emiglosso-sterno-trapezoplegia e l'emiparalisi faringea (le une e le altre con RDT), confermano i fatti funzionali e vasomotori allegati dal soggetto, pur non accennando ad una vera e propria sindrome simpaticoparetica tipo Bernard-Horner. P. 98-100; R. 22-24.

Sottoposto per oltre 18 mesi ad energica galvanizzazione del faringo-laringe e dei muscoli del collo e della spalla, prese a migliorare con sufficiente rapidità, così che, in capo a due mesi e mezzo dal trauma, dileguato il gravame precordiale e diminuito moltissimo il senso di dispnea, erano comparsi un certo grado di motilità del capo e della lingua, una fonazione percepibile, per quanto stridula e nasale, una deglutizione di soli cibi liquidi, sia pure forzata e con rigurgito dalle coane e lungo il laringe. Comunque, seguitavano: i nosologici, a registrare capo semiflesso e semirotato, deviazione linguale, laringo-faringo-scapoloplegia; il Paz. a denunciare cefalea, senso di arsuria e di costrizione alla gola con impossibilità a tossire e dolorabilità locale ad ogni sforzo espiratorio, paresi algesica del cinto scapolare, dispepsia e cardiospasma dopo i pasti. Mai scialorrea però; mai edema facciale nè dolori a tipo nevralgico nell'ambito del trigemino; mai infine senso di contrattura o deficienza motrice dei muscoli mimici.

Una reale ed evidente miglioria dei sintomi non maturò che in sesto mese dalla ferita: quando cioè il soggetto cominciò ad assumere un tono fonetico sufficiente; ad aver libera la motilità del capo e molto meno impacciata quella della lingua; a poter deglutire, sia pure con estrema difficoltà e con l'aiuto di sorsi liquidi, qualche cibo solido; a distinguere i gusti ed a non avvertire più tanto di frequente, come da principio, i disturbi del cuore, del respiro e della digestione. Ma fu un miglioramento, per così dire, d'inibizione, perchè la sindrome non subì in prosieguo che assai modiche e lente modificazioni benefiche.

Al suo ingresso (20 maggio 1919), avvenuto a distanza di tre anni e mezzo dal trauma, il soggetto lamenta infatti ricorrenze di cefalea e di sudorazione più intense a sinistra che non a destra; paresi e dolori irradianti alla spalla ed al braccio di sinistra; arsuria alle fauci ed alle coane, spasmo alla gola; difficoltà a deglutire i cibi, specialmente se solidi, talora penetrazione in laringe e rigurgito pel naso di alimenti; facilissime disfonie e di tanto in tanto e per cause dispeptiche, cardiospasma, singulti, conati di vomito. Questi fenomeni si accentuano in seguito alla fatica, alle emozioni ed alle eccitazioni, tantochè gli alcoolici, come pure ogni altro energico stimolo esterno, vogliono essere in via assoluta evitati. Attualmente nessun disturbo cardiorespiratorio, ma ritardo nella digestione, inappetenza, bisogno di una vittuaria leggera e preferibilmente liquida, stipsi.

Esame obiettivo. — Costituzione somatica buona; integrità dei vari organi ed apparecchi, eccezione fatta per quelli che sono alle dipendenze immediate o indirette degli ultimi nervi cranici.

Ematologia: Hb 0.85; G R 4,375,000; G B 6,200; L 19; P 81 % (di cui N 78; E 21,5; B 0,5%).

Nulla a carico delle orine.

Della ferita non residuano che due piccole cicatrici: una del foro d'ingresso, quasi impercettibile, indolente, in corrispondenza della regione sottoorbitaria D e a 2 cm. dall'angolo genionasale; l'altra lineare, un po' dolorosa alla pressione, residuata al foro d'uscita e posta nella regione dorso-laterale del collo e precisamente a 6 cm. sotto ed all'indietro dell'apofisi mastoide, a livello della III V. c. ed a 11 cm. dalla linea spinosa. La distanza fra i due fori è di 14 cm. Il proiettile, con decorso anteroposteriore, ha deviato da D verso S ed alquanto dal basso in alto attraversando il piano sagittale, ha percorso la fossa nasale D senza interessarne il pavimento e, perforata la sommità del retrofaringe, si è impegnato nelle parti molli della base cranica, che ha rasentato allo esterno del condilo occipitale S ed all'interno dell'omonima apofisi mastoide. Diverse radiografie dei forami, del tragitto e della base cranica riescono completamente negative in quanto a presenza di corpi estranei, erosioni, scheggiature ossee.

A carico dell'arto superiore S ed a prescindere da quanto verrà partitamente detto circa il cucullare e lo sternocleidomastoideo, non esistono, per rispetto al D differenze trofiche, sensitive e riflettorie. Appena il tono muscolare e la forza contrattile sono alquanto deficienti, come lo dimostrano il sollevamento di pesi, la dinamometria, l'ergografia. Kg. 10 vengono tenuti sollevati a braccio orizzontale a

S per 8', a D per 15'; alle ercoline l'esercizio a S dura metà tempo che a D; al dinamometro la mano S dà 75, la D 125. L'ergogramma (tanto volontario, quanto sotto lo stimolo elettrico) segna una esauribilità muscolare di molto superiore che non a D, tenuto conto del divario fisiologico esistente di norma fra i due lati; di più la curva della fatica si presenta irregolare, perchè le singole escursioni mancano di uniformità di ampiezza e di elevazione. Del resto la motilità del braccio, dell'avambraccio e della mano è libera e coordinata, del pari che l'energia e la funzione motrice dell'arto inferiore rispettivo.



Fig. 1. — Il tragitto del proiettile.

Innervazione encefalica:

Le funzioni dei primi quattro nervi cranici, come pure del VII e dell'VIII sono normali, anche per ciò che riguarda l'oftalmo- ed otoscopia e l'indagine vestibolare. Abitualmente isocoria e buona riflettività pupillare e corneo-congiuntivale; perfetta simmetria tensiva e motrice oculo-bulbare; non ipo- od ipereccitazione labirintica galvanica, calorica e rotatoria, non nistagno. A più riprese però ed all'infuori di qualsiasi apparente causa esterna, il soggetto presenta un'anisocoria con lievissima midriasi sinistra ma senza variazioni di ampiezza della rima palpebrale, che dura per un certo tempo, anche quando (ciò che del resto succede quasi sempre) sono subentrate angioparesi periferica e retinica e sudorazione, l'una e l'altra sensibilmente più copiose a S che non a D.

Nei riguardi del V paio: energia masticatoria (prova bilaterale delle impressioni dentarie) uguale d'ambo i lati, del pari che la tensione del velo palatino; anestesia a tutti gli stimoli, l'elettrico non escluso, dei $\frac{2}{3}$ anteriori sinistri della lingua, dove esiste pure ageusia completa (zucchero, chinino, sale, aceto); integra la sensibilità della volta palatina anteriore, dei prolabi, delle guancie e del residuo territorio del trigemino.

A carico degli ultimi quattro nervi cranici risulta quanto segue:

Ipotrofia cospicua ed ipotonia, visibili direttamente ma ancor meglio percepibili alla palpazione, dello sternocleidomastoideo e del cucullare di S; da ciò appiattimento della omonima superficie anterolaterale del collo (differenze in meno di cm. 1,5 per l'emicirconferenza e di cm. 1 per lo spessore ventrodorsale massimo), maggiore escavazione delle fosse sopraclaveari e sopraspinoza, abbassamento per rispetto al lato opposto del bordo del trapezio, sensibile rotazione verso l'interno dell'angolo inferiore della scapola. Per sinergia di compenso degli altri muscoli profondi del collo, il capo è tenuto in posizione normale, ma l'insufficienza dello

sternocleidomastoideo e del trapezio risalta durante i movimenti di flessione e di rotazione della testa, come pure di elevazione della spalla. Nel primo caso lo st. cl. m. non fa ventre muscolare ed in sua vece se ne sottendono gli ausiliari sternocleidojoideo, sternotiroideo, scaleni; nel secondo, la spalla non si eleva che a mezzo ed il braccio non può essere abdotto ed innalzato oltre l'orizzontale. La reflessi-

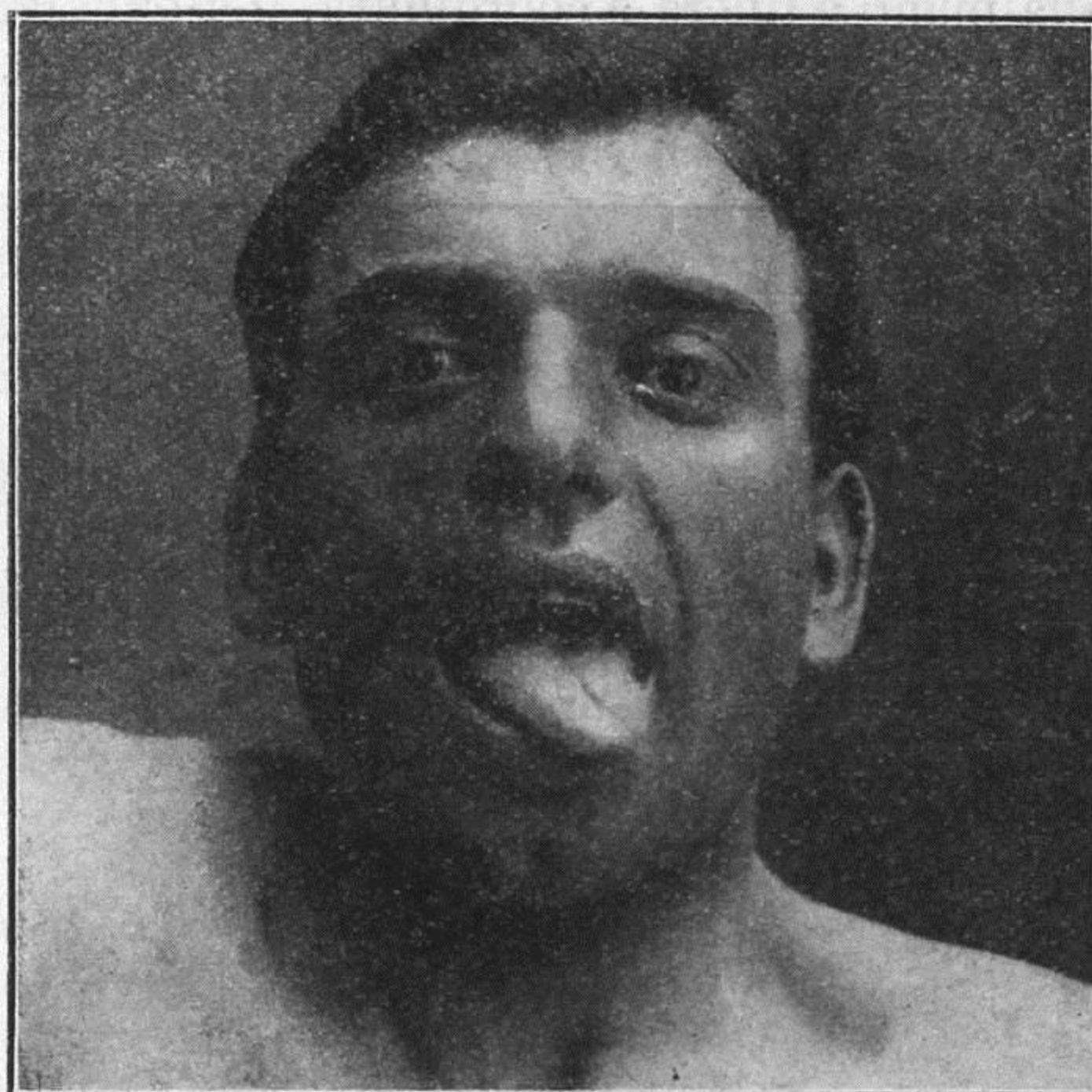


Fig. 2. — Il soggetto in atto di sporgere la lingua e di elevare le spalle. Il punto nero in regione sottoorbitale D segna il foro di ingresso della ferita.

vità idiomuscolare e tendinea è, per entrambi i muscoli, notevolmente tarda e torpida, del pari che l'eccitabilità faradogalvanica. Per quanto non vi sia più un vero e proprio perversimento polare, pure esiste R D P manifesta, come risulta dal seguente prospetto:

Faradica				Muscoli stimolati	Galvanica			
Destra		Sinistra			Destra		Sinistra	
Qualità della scossa	Soglia (1)		Qualità della scossa		Qualità della scossa	Soglia (2)		Qualità della scossa
pronta ed energica	4	5,5	lenta e tarda	St. cl. m.	pronta ed energica	2, 5	5	tarda, lenta, longitud.
»	5	6	tarda	Trapezio	»	Co Ch K > Co K A		»

Questi dati ottenuti con stimolazione unipolare (elettrode indifferente al dorso, elettrode normale di Erb trascorrente), persistono anche con la eccitazione bipolare (entrambi gli elettrodi normali sul muscolo): solo che allora le differenze in M A

(1) graduaz. empirica del pantostat. (2) in M A.

diventano meno sensibili (1-1, 5). L'eccitabilità faradogalvanica indiretta è conservata, la soglia d'eccitazione si eleva però più a S che non a D di 1-2 M A.

Il pavimento orale, pigiato fra le dita, risulta a S molto più sottile ed ipotonico che a D e tale reperto meglio risulta invitando il soggetto a contrarre i muscoli del collo e della lingua.

La lingua, anche se contenuta nel cavo orale, si presenta di già arcuata con concavità e con rafe spostato verso S, perchè la metà D, alquanto ipertrofica, supera la linea mediana in soccorso della S, che appare in massa rimpicciolita, assottigliata, a superficie anfrattuosa ed alla palpazione atona, molle, soffice, quasi laminare. Protrusa, si arcua ancor più, deviando fortemente verso S e quasi piegando su sè stessa: l'emilingua S, inerte e sempre atona, essendo spinta dall'altra ipertonica. I movimenti di lateralità, ad organo proteso, riescono quindi incompleti verso D, così pure meno rapidi ed efficaci diventano quelli di rimozione del cibo dal vestibolo orale, di rimaneggiamento e di deglutizione linguale del bolo e quelli infine di succhiamento, di articolazione delle liquide: da ciò lieve, ma sensibile disartria linguale. Integrità statica e dinamica dell'orbicolare labiale. Lo stimolo meccanico non provoca sulla metà S della lingua alcuna reazione idiomuscolare riflessa, mentre la desta molto sollecita sull'altra metà. All'esame elettrico e per eccitazione unipolare si ha R D T nell'emilingua di S.

Faradica			Galvanica				
Destra		Sinistra	Destra		Sinistra		
Qualità della scossa	Soglia (1)		Qualità della scossa	Soglia (2)			Qualità della scossa
pronta e vivace	2	4, 5	torpidissima e quasi assente	pronta e vivace	I, 5 $\text{Co Ch K} > \text{Co Ch A}$	3, 5-4 $\text{Co Ch K} = \text{Co Ch A}$	torpida

L'anestesia e l'ageusia dei 2/3 anteriori della lingua se ne estendono per tutti gli stimoli sensitivo-sensoriali anche al terzo posteriore, di guisa che tutta la metà S della lingua è completamente insensibile. Nell'opposta metà la funzione sensitivo-sensoriale appare invece integra sotto ogni riguardo.

Ipoestesia notevole a tutti gli stimoli e quasi anestesia con abolizione pressochè totale della suscettibilità riflettoria, esiste invece a carico del velo palatino, dei pilastri, dell'emiugola e dell'emiretrofaringe di S e ciò in contrapposto colla sensibilità squisita e per taluni stimoli anche aumentata dell'altro lato (iperestesia tattile e dolorifica da compenso?). A bocca aperta ed in quiete respiratoria e fonica, le due metà del velo giacciono su un medesimo piano frontale, pur essendo la S meno curva, più appianata e come cadente; l'ugola è nettamente deviata verso S, dove il diaframma palatino coi suoi pilastri e con la corrispondente emiugola è profondamente ipotrofico e sottile, così che di molto aumentata ne rimane l'ampiezza dell'istmo delle fauci. L'emivelopendolo S, elettricamente ipoeccitabile tanto allo stimolo faradico quanto al galvanico, eleva la propria soglia di 1,5-2 M A e dà R D P per una spiccata tendenza all'uguaglianza polare. Nella respirazione molto attiva e nella fonazione esso rimarrebbe di per sè immobile, ove non fosse passivamente stirato in alto e a D dall'omonimo emivelo normale. Il soggetto, anche quando non è osservato, espira di frequente e con forza dell'aria dal naso, con un soffio caratteristico, a cui egli si afferma costretto dall'arsura delle fauci e delle coane. Per la stessa ragione egli è portato a deglutire spessissimo della saliva.

Il faringe, ampiamente visibile dall'esterno, reca la sua metà S molto escavata, raggrinzita, ipotonica e profondamente ipoestesica a tutti gli stimoli. Nei movimenti di deglutizione a bocca aperta, in quelli di nausea procurata titillando l'emifaringe sano, questo solo si contrae trascinandosi obliquamente « a cortina »

l'emifaringe colpito. La deglutizione è possibile, tanto pei liquidi che pei solidi, ma si compie con evidente sforzo e difficoltà. Il soggetto mette in gioco la muscolatura perifarinea e, pei boli più grossi, perfino il pellicciaio, flettendo a tal uopo lievemente il capo in avanti. Osservando esternamente il laringe, si scorge allora che la sua ascesa si compie spiccatamente in modo obliquo e come se l'emilaringe S, rotando sull'asse sagittale, ritardasse nella sua corsa, lasciandosi attrarre dalla più energica elevazione dell'emilaringe D.

Alla radioscopia il bolo alimentare, tanto solido quanto liquido (carb. di bismuto in capsula gelatinosa od in piccoli cachets; latte di bismuto, pappa di Rieder), si impunta e spesso si arresta alquanto in corrispondenza del vestibolo faringeo, ma poi viene proiettato energicamente e con moto uniforme verso l'esofago. Senonchè, giunto all'altezza della III-IV vert. cervic. si sofferma stendendolo a salsicciotto per parecchi minuti (perfino 8-10), dopo di che procede lentamente e sotto forma di filo molto sottile verso il cardias, che non supera, se non dopo la ordinaria sosta di alcuni secondi.

Stomaco a tipo ipertonico, normale del resto, per ubicazione, orientamento e rapporti; peristole energica e quasi spastica; peristalsi lenta, ma fortemente eccitabile sotto lo stimolo meccanico; evacuazione in capo a 6-7 ore. L'atropinizzazione (0,001 di cloridrato) fa dileguare quasi del tutto l'arresto cardioesofageo del bolo e la rigidità motoria dello stomaco. Talora modica gastrosuccorrea mattutina: acidità totale del succo gastrico molto instabile; dopo i pasti di Boas e di Leube; dal 2-2,60 fino al 3 p. mille. Potere peptico molto attivo.

L'epiglottide (1) è nella sua metà sinistra del tutto anestetica, alquanto retroflessa, assottigliata ed accartocciata; l'altra metà ne compensa però appieno il deficit funzionale.

Anestesia assoluta ad ogni stimolo del vestibolo laringeo e della corda vocale di S: questa, pur giacendo sullo stesso piano orizzontale della D, è immobile ed in posizione cadaverica anche durante l'inspirio e la fonazione. È assottigliata, ondulata, flaccida, atrofica; l'aritenoidale non si muove; il margine mediale ne è alquanto ricurvo, tale rendendo durante la fonazione una sottilissima rima glottidea, che l'iperfunzione vicaria della corda D non riesce colmare, pur superando sensibilmente la linea mediana e raggiungendo coi suoi estremi quelli della corda paralizzata. La voce, per l'efficienza compensatrice della corda D, è emessa sufficientemente piena e senza esclusione di toni; essa è però in modo sensibile disfonica per un certo grado di rinolalia che ha dell'aperto, dato che le vocali chiuse vi acquistano un timbro più ampio di quanto non dovrebbero. Per la fatica, per il freddo, per l'emozione, per lo stimolo esterno del laringe, la disfonia si accentua e la voce si fa stridula. Possibile, anzi frequente e talora stizzosa, la tosse; possibile del pari lo starnuto. Anche il fremito vocale-tattile e la broncofonia si propagano con intensità pressochè uguale alla consueta.

Alle prove di sensibilità profonda del pneumogastro, si nota, a malgrado dell'anestesia tattile laringea, che la pressione del trago di S (segno del trago di Escat), o, come meglio mi è riuscito, la stimolazione meccanica od elettrica della porzione postero-inferiore dell'omonimo condotto uditivo esterno, provocano una reazione di solletico penoso del laringe, accompagnata da tosse spastica (eccitazione del ramo auricolare del vago: N. di Arnold) e che gli stessi fenomeni si destano anche, o premendo il collo fra la mandibola e il capo prossimale dello st. cl. m., o pigiando dall'esterno il laringe, ovvero irritando faradicamente e molto in alto il pneumogastro, oppure infine facendo deglutire al soggetto liquidi molto caldi od assai freddi.

Respiro alquanto dissimmetrico per minore espansione cavitaria della metà S del torace, in parte addebitabile ad inerzia del cucullare e dello st. cl. m. durante le inspirazioni profonde, in parte dovuta però a vera irregolarità del ritmo. All'esame radioscopico infatti, confermata la perfetta integrità parenchimale del polmone d'ambo i lati, si osserva che durante l'inspirio l'emitorace S si dilata meno e con maggior ritardo che il D; che tale difetto, se è più evidente in corrispondenza della

(1) Al prof. Caldera (incaricato di o. r. l. j. nella R. Università di Modena), cui rendo sentite grazie, debbo l'autorevole controllo dei reperti laringoscopici.

sommità del cavo pleurico, lo è però a sufficienza anche verso la base; che nell'espirazione l'emidiaframma S si innalza, relativamente al normale, più sollecito del D, ma prosegue poi con minore energia, più lentamente, a scatto e quasi spastico, difficilmente raggiungendo — e se del caso con sensibile ritardo — il livello a cui dovrebbe portarsi. Tali fenomeni pneumoradiologici si correggono alquanto sotto l'azione dell'atropina, si esagerano stimolando entrambi i vaghi, oppure il solo S, o con la pressione al collo, o col R O C bilaterale od unilaterale S. Il numero e l'ampiezza degli atti respiratori, studiati a distanza di tempo e ad individuo sempre nelle stesse condizioni sono, come risulta anche dalla pneumografia, piuttosto elevati: R 20-26. Facile acceleramento del respiro e maggiore irregolarità del ritmo in seguito a sforzo e ad eccitazioni varie. Le funzioni cardio-circolatorie dimostrano una straordinaria instabilità. Allo schermo radioscopico, il cuore per giacitura, orientazione e volume dei suoi segmenti può dirsi normale, ma il ritmo e l'espansione cavitaria oscillano visibilmente e senza nessuna causa anche nella medesima seduta. Che se poi si comprimano i bulbi oculari, od anche solo il S, ovvero se il Paz. persista in fase inspiratoria forzata (ciò che può fare molto a lungo e per oltre 45''), oppure se subisca la compressione delle femorali, il ritmo si altera ancora maggiormente. Il polso è abitualmente raro, piuttosto piccolo e poco teso, ma celere. Sullo sfigmogramma l'ascensione cardiosistolica è brusca e rapida e sovente la tensione arteriosa si arresta in un plateau breve ma deciso; la deplezione cardiodiastolica è invece lenta e prolungata; la normale onda dicota vi è appena percettibile, mentre numerose e ben-delineate sono le oscillazioni di elasticità. Il polso è inoltre sensibilmente aritmico ed inuguale, ma tale anomalia non corrisponde alle più comuni. Perchè, oltre ad irregolarità di tempo e di ampiezza a breve scadenza, le quali sono per tanto meglio manifeste, per quanto più si abbassano la frequenza e la tensione del polso, altre se ne osservano di molto più importanti e proprie di un'aritmia sinusale vera. Si tratta cioè di un polso variabile, che, senza atteggiarsi menomamente a vera alloritmia, assume però per un numero abbastanza esteso di rivoluzioni cardiache e ad intervalli relativamente lunghi di tempo, ampiezza, tensione e frequenza molto diverse. Così per es. 64-66 pulsazioni e 120-128 mm Hg di pressione sono passati spesso ed in capo a mezz'ora circa a 46-48 e rispettivamente a 114-118. Esiste « polso irregolare respiratorio » dei più spiccati; le anomalie di cadenza e di ampiezza crescono notevolmente cioè, durante l'inspirazione. L'adrenalina (cmc. 1 di cloridrato 1 p. mille) non modifica di solito le irregolarità del ritmo cardiosfigmico e, se del caso, le aggrava; l'atropina (0,001), come pure l'inalazione di nitrito d'amile le correggono di regola sensibilmente.

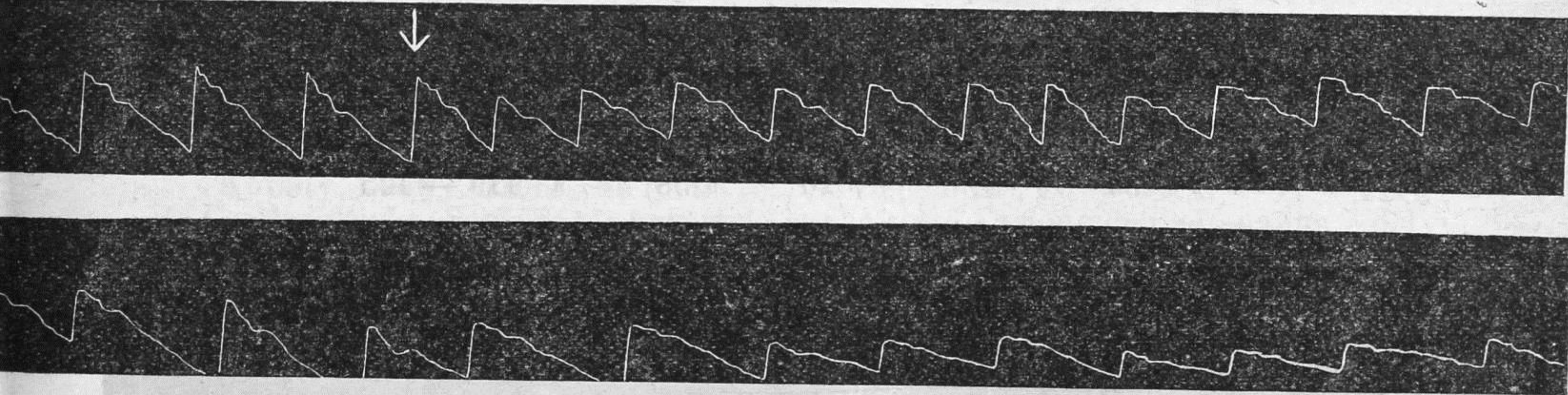


Fig. 3. — Sfigmogramma in fase inspiratoria. « Polso irregolare respiratorio ». Il tracciato inferiore è la continuazione diretta del superiore. La freccia segna l'inizio della inspirazione forzata.

Da numerose prove risultano le seguenti cifre relative al respiro, al polso ed alla pressione:

A) In riposo, a digiuno ed in posizione supina:

Media abituale:	R 20	P 62-64	—	Riva Rucci 115-120	—	Pachon Mn 7	Ms 9
Minima:	» 16	» 48	—	» 105-112	—	» 6	» 8
Massima:	» 26	» 76	—	» 128-137	—	» 9	» 12

B) Nelle diverse posizioni:

Supino: R 19 P 48-RR 105-112; dopo 5' di staz. eretta: R 21 P 58-RR 117-112; dopo 20 elevazioni: R 26 P 80-RR 130-136.

Prova di Erben: Eretto P 65-RR 120-123; dopo 5' di massima curvatura dorsale P 70-RR 124-128.

C) Polso e pressione in rapporto col respiro:

In quiete: P 64-RR 114-119; dopo 40'' di inspirio P 60-RR 110-115.

La rarefazione inspiratoria del polso persiste anche sotto l'azione dell'adrenalina.

D) Durante la compressione delle femorali (prova di Cardarelli-Katzenstein).

Prima della compressione: R 20 P 68-RR 120-130; dopo 2' di compressione: R 21 P 63-RR 128-132.

E) Durante l'eccitazione del vago. La stimolazione dei vaghi al collo, meccanica ed elettrica (compressione; faradizzazione, galvanizzazione con MA 7-8) non provoca che uno scarsissimo ulteriore rallentamento delle pulsazioni (da 64 a 60-62), se praticata bilateralmente o a D. Essa riesce dapprincipio pressochè inefficace od anche per brevi istanti accelera il polso (da 64 a 70), se eseguita a S: in questo caso però, cessata questa prima fase di inibizione allo stimolo, il ritmo rallenta e si fa irregolare assai più e più a lungo che non per l'eccitazione del vago D (da 64 a 56). La pressione ed il respiro si modificano nello stesso senso. (Pel R O C vedi più avanti).

Per mancanza della rispettiva pulsazione al collo, non si è potuto studiare il polso venoso.

Equilibrio e prove di vago-e simpaticotonia.

Le prove sono tutte eseguite a digiuno, di primo mattino ed a letto. Lieve gastrosuccorrea, non scialorrea, non crisi di eliminazione renale. Talora iperemie vasomotorie spontanee od emotive al volto con sudorazione e tendenza all'emidrosi. Allo stimolo meccanico non linea bianca di Sargent, ma invece, subito in primo tempo e senza differenze fra D e S, un'angioparesi molto manifesta della faccia e del tronco, che ricorda talora il dermatografismo vero (segno di Trousseau). Con ciò non una sindrome simpatico-paretica di Bernard-Horner costituita. Bradicardia, instabilità di ritmo e di pressione cardiovascolare, polso irregolare respiratorio (vedi sopra). Reflesso oculo-labirinto-naso-cardiaco (segni di Dagnini-Ashner, di Neri, di Weil-Kratschmer) presente e con le variazioni che seguono:

a) R O C per compressione del solo bulbo oculare D

Prima della compr.	R 20	P 56	RR 119 — 126
Dopo 10'' di comp.	» 19	» 52	» 123 — 130
» 20'' »	» 10	» 52	» 120 — 128
» 30'' »	» 22	» 51	» 120 — 126
» 10'' di suspens.	» 22	» 60	» 118 — 124
» 20'' »	» 20	» 58	» 118 — 124
» 30'' »	» 20	» 58	» 119 — 125

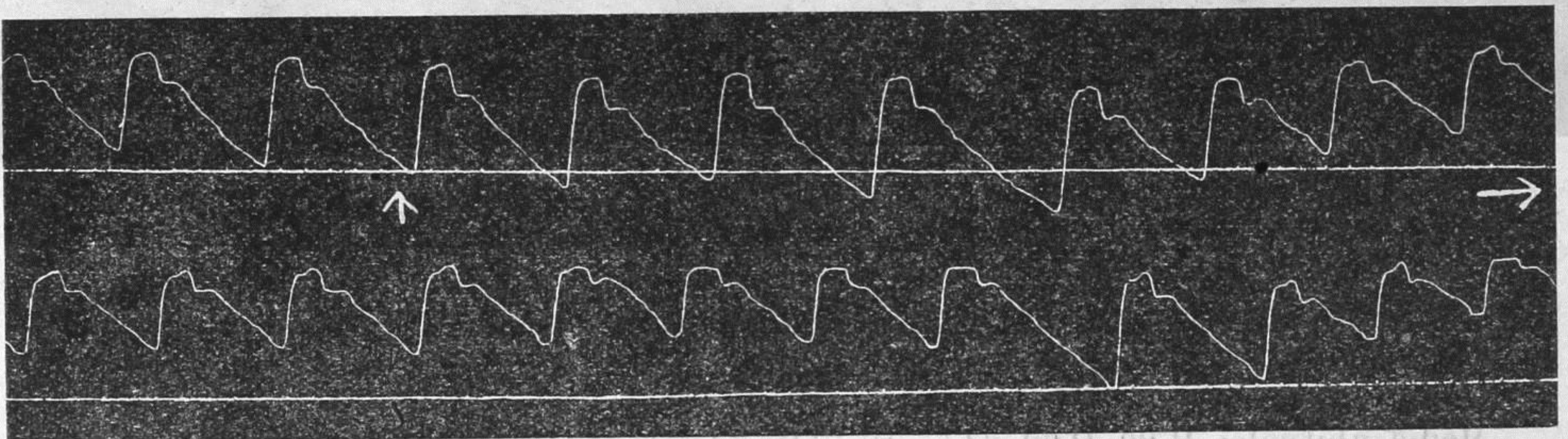


Fig. 4. — Sfigmogramma durante la provocazione del ROC destro.

b) R O C per compressione del solo bulbo oculare S

Prima della compr.	R 20	P 56	RR 119 — 124
Dopo 10'' di compr.	» 19	» 46	» 121 — 126
» 20'' »	» 18	» 44	» 124 — 130
» 30'' »	» 19	» 42	» 126 — 134
» 10'' di sospens.	» 19	» 54	» 120 — 124
» 20'' »	» 20	» 54	» 120 — 125
» 30'' »	» 20	» 54	» 120 — 125

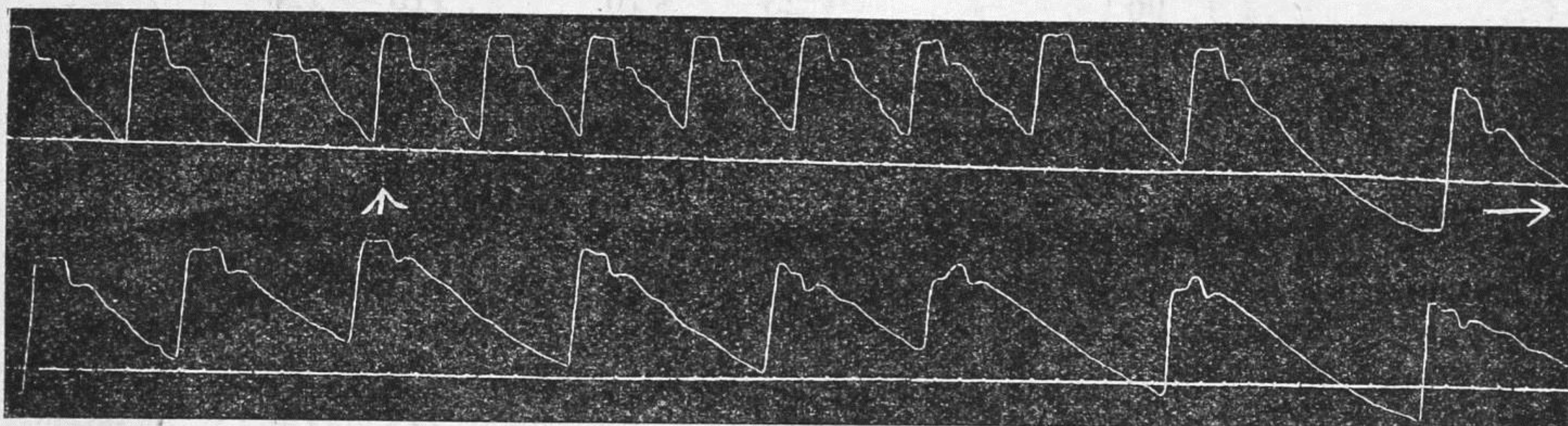


Fig. 5. — Sfigmogramma durante la provocazione del ROC sinistro. Nelle Fig. 5-6 la freccia verticale segna l'inizio della relazione riflessa; anche in queste figure il tracciato è unico come nella 4.

c) R O C per compressione bilaterale

Prima della compr.	R 22	P 67	RR 123 — 125
Dopo 10'' di compr.	» 20	» 66	» 125 — 128
» 20'' »	» 19	» 64	» 120 — 125
» 30'' »	» 22	» 68	» 124 — 128
» 10'' di sospens.	» 23	» 68	» 120 — 124
» 20'' »	» 22	» 67	» 122 — 125

La compressione di entrambi i bulbi oculari o del solo D non provoca che una rarefazione transitoria delle pulsazioni, perchè, cessato lo stimolo, ben presto il ritmo si accelera; quella unilaterale S — tarda talora nelle sue reazioni — determina invece un rallentamento molto più pronunciato e durevole. Il R O C uni- o bilaterale accentua, come vedemmo, le aritmie e le inuguaglianze, di tanto più per quanto esso si prolunga; il massimo di irregolarità si ottiene dal R O C in fase inspiratoria. Un'iniezione di 0,001 di atropina tempera alquanto in 15' questo potere compensatore dell'eccitazione oculo bulbare, che si aggrava di molto invece in conseguenza di un'iniezione di 1 cmc. di adrenalina 1 p. mille.

Korany, Loewy, Trousseau (della tetania ischemica), Chwostek (I — II — III), Mc Carthy, Weiss, Schlesinger negativi, anche sotto l'azione dell'adrenalina e dell'atropina.

Prova della glicosuria adrenalinica negativa: gr. 150 di glucosio ed 1 cmc. di adrenalina non provocano infatti che una lieve riduzione del Fehling da parte dell'orina.

Prova dell'adrenalina: l'iniezione sottocutanea di 1 cmc. di adrenalina cloridrica 1 p. mille non determina che lievi fenomeni generali: dopo 15' pallore e senso di malessere, non midriasi, non comparsa di tremori, non iper- od ipotermia, ma solo lieve iperreflessività tendinea. L'angiospasma periferico dura una diecina di minuti al massimo, durante i quali, prima della consueta stria angioparetica, ne compare una fugace di angiospastica. In capo a 25'-28' dall'iniezione, torpore pupillare, lieve midriasi senza anisocoria; diffusa angioparesi periferica con dermografismo rosso puro, leggera ma sensibile emidrosi S del volto, del braccio e del cavo ascellare. Una crisi eliminatoria del rene non si svolge che dopo due ore dall'iniezione e sotto forma di 500 cmc. di orina tenue (P S 1010 in confronto dei 1028 iniziali).

Il polso e la pressione così si modificano:

Prima dell'iniezione	R 24	P 64	RR 120 — 124
Dopo 10' dall'iniezione	» 25	» 68	» 125 — 130
» 20' »	» 24	» 70	» 130 — 134
» 30' »	» 23	» 72	» 123 — 130
» 40' »	» 24	» 70	» 120 — 126
» 50' »	» 22	» 70	» 120 — 124
» 60' »	» 22	» 74	» 120 — 124
» 70' »	» 22	» 72	» 119 — 124
» 90' »	» 23	» 70	» 115 — 120
» 110' »	» 20	» 66	» 110 — 114

Prova dell'atropina (0,001 di cloridrato per via sottocutanea). Nessun disturbo generale; torpore pupillare con lieve midriasi. In capo a 30' dall'iniezione, vasoparesi periferica, emidrosi S della faccia, della spalla e dell'ascella per la durata di circa un'ora. Il polso, che dapprincipio era abbastanza sostenuto e regolare, cessata l'azione dell'atropina e verso i 45' dall'iniezione, riprende aumentata l'ordinaria irregolarità, specie inspiratoria.

Prima dell'iniezione	R 20	P 62	RR 115 — 120
Dopo 10' dall'iniezione	» 23	» 66	» 120 — 125
» 20' »	» 23	» 64	» 118 — 124
» 30' »	» 21	» 62	» 118 — 125
» 40' »	» 20	» 60	» 117 — 125
» 50' »	» 19	» 59	» 111 — 115
» 60' »	» 18	» 58	» 108 — 110
» 70' »	» 18	» 60	» 110 — 112
» 90' »	» 19	» 59	» 118 — 115
» 110' »	» 19	» 60	» 115 — 119

0,001 Atropina dopo 10

Fig. 6. — Sfigmogramma sotto l'azione dell'atropina. In alto reazione semplice; in basso la medesima reazione durante il ROC.

Prova della pilocarpina (0,01 di cloridrato per via sottocutanea). Fenomeni generali assai modici; in capo a 15' e dopo un fugace pallore, angioparesi periferica; sudorazione alquanto più marcata nella parte alta della metà sinistra del corpo che non altrove, lieve lacrimazione, scialorrea (cmc. 35 di saliva). Tali fenomeni durano circa 15', poi dileguano rapidamente. Nausea leggera, non conati di vomito; nessuna modificazione qualitativa del polso e della reazione pupillare. Manca una crisi eliminatoria del rene: in capo a 3 ore i consueti 300 cmc. di urina di densità pari a 1018.

Prima dell'iniezione	R 21	P 64	RR 120 — 124
Dopo 10' dall'iniezione	» 23	» 74	» 128 — 132
» 20' »	» 24	» 74	» 124 — 128
» 30' »	» 24	» 76	» 127 — 134
» 40' »	» 24	» 74	» 124 — 130
» 50' »	» 23	» 72	» 120 — 128
» 60' »	» 22	» 70	» 120 — 126
» 90' »	» 22	» 66	» 120 — 125

Il caso suesposto corrisponde ad una sindrome pura e completa dei quattro ultimi nervi cranici, tale iniziata fin da principio e tale mantenutasi per oltre 43 mesi insino ad ora, a malgrado degli ottimi compensi, che il lato destro è venuto man mano svolgendo ad integrare la perduta funzione del sinistro. Esso è perciò anzitutto importante da un punto di vista generale di casistica clinica. Lo è poi anche per diversi particolari e desunzioni, che cercherò di riassumere in breve.

Come vedemmo, il proiettile, probabilmente senza ledere i grossi vasi della regione, si è impegnato in quell'unico e ristrettissimo recesso che permette la lesione integrale e simultanea degli anzidetti nervi (segm. cefalico dello spazio faringo-mascellare), strisciando proprio lungo i fori lacero posteriore e condiloideo anteriore donde essi emergono. Il trauma deve essere stato gravissimo, a giudicare dallo shok prolungato, dall'emibulbia di origine forse emorragica, ma più probabilmente concussiva e dall'abolirsi immediato delle funzioni dei quattro ultimi nervi cranici. La lesione infatti fu per tutti e quattro i nervi interruttiva e per tre di essi distruttiva senza riparazione. L'essere avvenuto il trauma a monte di ogni loro partizione o confluenza, spiega perchè l'arresto funzionale degli stessi nervi rimase a lungo totale ed assoluto.

Più che non la sindrome acuta (importante sempre e di per sè quanto mai esplicita, ma ciò non di meno troppo soggetta a modificazioni rapide e tumultuose), interessa nel nostro individuo il quadro clinico di stabilità che esso presenta.

In generale constatiamo:

1°) *paralisi del glosso-faringeo*: ageusia del terzo post. della lingua, paralisi del costrittore superiore del faringe col caratteristico movimento a cortina;

2°) *paralisi del pneumogastrico*: emipoestesia del velopendolo, emianestesia del faringe e del laringe; turbe cardiovascolari, respiratorie e gastriche;

3°) *paralisi dello spinale*: a) ramo interno — emiplegia del velo e del laringe; b) ramo esterno — emiparalisi dello st. cl. m. e del trapezio con R D P;

4°) *paralisi dell'ipoglosso*: emiglossoplegia con emiatrofia linguale e R D T, paralisi dei muscoli sottojoidei e geniojoidei con atonia dell'elevatore del laringe, ipotonia ed assottigliamento caratteristico del pavimento orale.

Le questioni a cui il caso può offrire qualche utile contributo riguardano: l'innervazione del velopendolo, del faringe e del laringe del lato colpito; le attribuzioni, i rapporti e la reciproca vicarietà funzionale dei quattro ultimi nervi encefalici e del simpatico.

Innervazione del velopendolo:

a) *Innervazione motrice*. — L'innervazione motrice del velopendolo, che un tempo si ammetteva affidata quasi per intero al facciale con la subordinata e relativa cooperazione del V e secondo taluni anche del IX (muscolo faringostafilino: Rethi) e del XII (Mingazzini), da Lermoyez in poi si ritiene oggidì in uguale misura dipendere invece dal ramo interno dell'XI, che anima il velo attraverso il ganglio plessiforme e lungo il suo ramo faringeo, solo ammettendo la collaborazione del V motore ed esclusivamente per ciò che riguarda il tensore del palato (m. peristafilino esterno).

La simultanea lesione interruttiva dell'XI e del XII impedisce di trarre dal caso nostro qualsiasi considerazione negativa circa l'eventuale ingerenza dell'ipoglosso nella motilità del palato molle.

L'integrità del V motore invece, con la persistita tensione palatina da un lato; l'integrità del VII dall'altro, dimostrano — a giudicare almeno dal nostro caso — che vi può essere paralisi palatina *pressochè totale* (cfr. vitalità conservata del peristaf. est.), anche senza che sieno paralizzati i due nervi in parola. Una desunzione così circospetta mi pare più giusta che non quella divenuta ormai d'uso comune di fronte a casi e constatazioni del genere: « che il facciale non entra per nulla nell'innervazione palatina e che questa è di esclusiva spettanza dello spinale », perchè in verità non mi pare si possano non prendere in considerazione e debitamente valutare (come molto giustamente osserva Mingazzini) i casi, anche se pochi ed isolati, di paralisi *pure*, vuoi del V, vuoi del VII, vuoi ancora del XII, in cui esiste emiplegia palatina.

Ammesso, in conseguenza di tutti gli studi e rilievi fatti in argomento, che il predominio motorio del velopendolo riguardi lo spinale, come anche — ipoglosso a parte — fa ritenere per certo la nostra osservazione, duplice può essere la genesi di queste palatoplegie extraspinali: o che il velo, oltre a quelle dirette ed incontestate che riceve dal V, altre fibre riceva di indirette anche dai nuclei del VII e rispettivamente del XII e perfino del IX pel tramite di anastomosi dello spinale e del vagospinale; oppure, tornando all'antico, che esso goda di un'innervazione mista, tratta proprio dai nuclei e dai rispettivi tronchi in parola. Delle due versioni forse la prima è la più attendibile, benchè in verità a favore di ciascuna di esse militino ottime ragioni anatomiche. Oltre alla contiguità dei rispettivi nuclei bulbari, stanno per la prima infatti, da un lato le fibre motrici che il VII invia al ganglio giugulare del X lungo il N. di Arnold (il ramo auricolare del pneumogastrico è un' nervo misto), come pure quelle frequentissime e secondo taluni costanti, ch'esso pure manda al laringeo superiore ed allo spinale (Testut); dall'altro le fibre efferenti motorie che il velo trae dalle cellule radicolari del XII, per mezzo dello spinale secondo Tooth e Turner, del vago secondo Clarke e Bruce, Mingazzini, Biancone. Sono invece a favore del secondo modo di vedere le ben note connessioni dirette di alcuni muscoli palatini col V motore (peristafilino esterno), col VII (glossostafilino dal ramo linguale; peristafilino interno, palatostafilino: entrambi questi ultimi mediante fibre del grande nervo petroso decorrenti lungo il ganglio sfenopalatino ed il nervo palatino posteriore), col IX (faringostafilino: per mezzo del plesso faringeo). Del resto lo stabilire quale delle due ipotesi sia la più conforme al vero, può interessare da un punto di vista teorico, non da uno clinico, perchè, agli effetti pratici, tutte e due si equivalgono.

Un punto sul quale non mi pare si insista a sufficienza, si è quello del grado e dell'aspetto clinico che le paralisi velopendolari assumono in rapporto col nervo colpito. Accurate indagini in proposito mi hanno persuaso che esse, ben lungi dal corrispondersi, quasi sempre si differenziano invece così bene le une dalle altre, da recare ciascuna un'impronta di sufficienza diagnostica. Ed ecco come:

La paralisi palatina di origine spinale (da lesione cioè dell'XI interno) è, a parità di condizioni, la più grave ed anche la più completa, colpito com'è, in sè stesso considerato e nei suoi tributari, il nervo animatore dell'organo. Questo avverrà specialmente, se, come è successo nel nostro caso, la lesione stessa sia tronculare e risieda a valle delle anastomosi che il nervo od i suoi annessi ganglionari ricevono

dal VII e dal XII paio. Allora all'emiplegia palatina si accompagnano quasi sempre laringoplegia e molto spesso anestesia ed ipoestesia laringofaringea. Solo e per ovvie ragioni, rimane indenne il tensore del palato.

La paralisi palatina di origine facciale (cioè da lesione del VII), più che una paralisi, è una paresi e nei due terzi dei casi circa un pseudoparesi, legata alle stesse cause che fanno sembrare deviata la lingua nel corso di una prosopoplegia. Ad eliminare un errore in cui è facilissimo cadere, conviene anzi correggere la posizione della bocca e della lingua durante la ispezione del velo; questo di rado è ipotrofico ed assottigliato, cadente in riposo e trascinato inerte durante la fonazione. Di solito non s'accompagna a paralisi o paresi del laringe, non dà grave rinolalia, nè di regola rigurgito pel naso di alimenti. Di consueto non si tratta che di una deviazione ugolare molto accentuata, per lo più eterologa ma anche omologa; di una maggiore ampiezza dell'emiistmo corrispondente (atonia del faringostafilino e del glossostafilino, rispettivamente tesi in seno al pilastro posteriore ed all'anteriore) e di una minore contrattilità del velo, la cui ascesa ritarda e può anche non portarsi all'opposto livello. Tutto ciò dipende dal deficit d'innervazione motrice — modico assai — che risentono i muscoli palatini in seguito all'interruzione delle fibre che essi traggono indirettamente dal facciale lungo il tramite dello spinale. Il contributo che il VII dà alla mobilità del velo deve variare parecchio da individuo ad individuo in rapporto al soverchiare più o meno completo dello spinale ed al grado di collaborazione offerto dal XII ed eventualmente anche dal IX. Se questo contributo è minimo, il disturbo motorio sarà del pari insussistente o minimo; se esso è invece di una certa consistenza, la paresi palatina sarà più sensibile. La tensione del velo rimane integra, del pari di solito che la sensibilità: questa per altro può presentarsi talora lievemente torpida (fibre centripete al facciale dal X e forse anche dal IX; fili afferenti proprii del VII destinati all'intermediario di Wrisberg), nel qual caso, se la lesione è intrapetrosa, possono poi esistere ageusia od ipoageusia ed anestesia o ipoestesia dei due terzi anteriori della lingua (chorda thympani).

Le considerazioni suesposte specie le ultime, vogliono essere ripetute per la palatoplegia da paralisi dell'ipoglosso. Anche qui conviene evitare l'errore di una pseudoplegia, di tanto più facile, in quanto, col deprimersi atrofico della lingua, vengono a mancare il punto di appoggio del pilastro anteriore ed il fulcro di azione del glossostafilino che lo sottende, inserendosi appunto col suo estremo inferiore alla lingua. Qualora esista, la turba motoria corrisponde ad una paresi sul tipo di quella del facciale, con questo di particolare però, che, per quanto il grado di debilitazione sia meno cospicuo, pure il dissesto può *relativamente* sembrare maggiore, per una più sensibile caduta dell'emivelo e per una minore e più tarda ascesa fonatoria, l'una e l'altra causate dal dislivello del pavimento orale. La deviazione dell'ugola è per lo più omonima.

La palatoplegia trigemina infine (per lesione del V motore), rarissima ad osservarsi, si presenta, per rispetto alle altre, di molto minor rilievo funzionale. Si denuncia con ipotonia dell'emivelo colpito, il quale, benchè si trovi allo stesso livello dell'opposto, è però meno teso e reca il pilastro anteriore alquanto più ravvicinato all'ugola. Questa è attratta verso il lato sano dal tono dell'omonimo peristafilino esterno. L'ascesa fonatoria è simmetrica come altezza, ma accresce

la deviazione uvolare e la depressione sagittale del velo, restringendo ancor più l'emispazio velopalatino corrispondente. A questo tipo di palatoparesi, oltrechè eventuali disturbi sensitivo-sensoriali, si associano ipotonia masticatoria ed una caratteristica deformazione ovalare dell'orificio orale per abbassamento della mandibola con lateralizzazione del mento verso il lato offeso (paralisi del miloioideo; nella interruzione del VII la deviazione mentoniera volge invece verso il lato sano).

b) Innervazione sensitiva. Il caso in esame dimostra del pari non interamente esatta l'opinione di Vernet, che oggi sembra avere qualche fortuna, circa l'esclusiva pertinenza al X per la via del laringeo superiore, dell'innervazione sensitiva del velopendolo e delle immediate adiacenze retrofaringee, perchè, analogamente a quanto si ammetteva in passato, non toglie il dubbio, colla modica ipoestesia faringopalatina contrapposta all'intensa anestesia laringea, che alla sensibilità di queste regioni, non provveda per una parte, sia pure relativamente scarsa, anche il V rimasto perfettamente integro col suo ganglio sfenopalatino e coi nervi palatini che ne emergono. E ciò, a prescindere anche dal contributo eventuale e da taluni realmente ammesso del glossofaringeo, in merito a cui (paralizzato com'è per intero il tronco d'origine), il nostro caso non può dare ragguagli. Una ingerenza del V è infatti necessario ammettere, a meno di non accettare l'assurdo, che cioè lo spinale, nervo essenzialmente motore, col suo ramo interno nel nostro individuo tuttora interrotto, non rechi *di proprio* al laringe e mediante il ricorrente anche tutte le fibre che lo sensibilizzano e che invece si ritengono dal Vernet stesso provenire, come quelle del faringe, dal laringeo superiore. Perchè solo in questo caso, esclusa ogni azione del V e differente essendo l'origine dell'innervazione sensitiva del laringe da quella del faringe, si potrebbe spiegare come nel nostro paz. il primo organo sia anestetico e anche paralitico (interruzione dello spinale ammesso nervo misto) ed il secondo paralitico (XI), ma solo ipoestesico (X).

Gli argomenti in suffragio dell'ipotesi che subordina per intero al X (laringeo sup.) la sensibilità del velo e dei pilastri, sono dati: dall'esperimento di Schiff negativo per disturbi di riflessività palatina e di deglutizione, in seguito ad estirpazione dei nervi palatini e del ganglio sfenopalatino; dalla esistenza di emianestesia ed emiiperestesia velo-laringo-faringee, a malgrado di completa integrità del trigemino sensitivo e del glossofaringeo; dalla possibilità infine, che paralisi sensoriali del IX decorrano senza concomitanti disestesie velopalatine e faringee. Ora l'efficacia di tali argomenti non potrà non sembrare molto relativa, quando si tenga conto, che l'esperienza di Schiff non esclude ancora l'ipotesi di un'innervazione mista del velo sensitivo, intesa a sopperire, con la sinergia di alcune fonti, all'inardirsi di una soltanto; che le paralisi isolate totali o parziali del glossofaringeo non sono possibili, o, almeno insino ad ora, non vennero mai osservate in forma pura (Déjerine, Moure); che, accanto ai casi di anestesia od iperestesia palato-faringo-laringea a V e IX indenni, ve ne sono di quelli a lesione esclusiva del V (cfr. caso 2°), in cui esiste un'ipoestesia velopalatina in veruna maniera addebitabile al laringeo superiore; che altri infine vi sono ancora, in cui una sicura alterazione molto prossimale del X, o decorre senza disturbi sensitivi degli organi alle dipendenze del laringeo superiore, ovvero, nel provarli, vi determina fenomeni netti di dissociazione sul tipo di quelli osservati nel nostro soggetto fra la sensibilità del palatofaringe e quella del laringe.

Sulla guida di queste premesse, l'innervazione motrice del velopendolo continuerebbe ad essere in prevalenza affidata al ramo interno dell'XI paio. Questa supremazia dello spinale interno non gli sarebbe però assoluta, originaria e nucleare, perchè, da questo punto di vista, l'XI dovrebbe intendersi avvalorato, oltre che dal soccorso diretto del V pel peristafilino esterno, anche da fibre del VII, del XII e forse anche del IX, raccolte lungo il suo tragitto preganglionare (prima del ganglio plessiforme) od intraganglionare, oppure ricevute pel tramite del N. di Arnold dal ganglio giugulare del vago.

Del pari l'innervazione sensitiva del velo, pur essendo in massima parte subordinata al laringeo superiore, dovrebbe ammettersi però in maggiore o minor misura dipendente dal V e con molta probabilità anche al IX.

Innervazione del faringe. — Anche l'innervazione del faringe rimane tuttora discussa: la sensitiva essendo da taluni devoluta in parte al V e specialmente al IX paio e dai più, con Vernet, per intero al X lungo il laringeo superiore; la motoria venendo del pari, dagli uni integralmente riferita al pneumogastrico (Rethi, Kreidl), da altri al vagospinale (Burchhard, Luska, Poirier), da Magendie in grande prevalenza al glossofaringeo, da Vernet, Moure infine e dalla maggior parte degli odierni studiosi, simultaneamente al IX (costrittore superiore) ed al X (costrittore medio ed inferiore).

L'osservazione nostra, per quanto in essa tutti e tre i nervi su cui verte il dibattito siano stati simultaneamente lesi alla loro origine, pure un qualche ragguaglio può ugualmente fornire, tenuto conto, che, per ognuno di essi, l'evoluzione morbosa non è stata — come vedremo — identica: pel glossofaringeo essendo persistite l'interruzione e la conseguente paralisi, pel vagospinale alla fase inibitoria d'inizio essendone tardivamente subentrata una di irritativa. Da questo punto di vista il caso sembra dimostrare sempre più attendibili in linea di massima le vedute di Vernet. La faringoplegia colla disfagia pei solidi che ne deriva, contrapposta alla minima disfagia pei liquidi ed allo spasmo esofageo per gli uni e per gli altri; come pure il fatto, che questi ultimi fenomeni si attenuano, mentre i primi restano immutati sotto l'azione dell'atropina, provano che l'innervazione motrice del faringe emana da due sorgenti diverse e precisamente da IX pei settori più alti, dal X per quelli più bassi e che il muscolo deglutitore per eccellenza, il vero propulsore del bolo, rimane sempre il costrittore superiore. D'altra parte, tenuto conto che la sensorialità del terzo posteriore della lingua è per comune accordo esclusivamente deferita al IX, la circostanza per cui nel nostro soggetto, oltre che faringoplegia, esiste anche ageusia dorsolinguale, mentre il retrofaringe è soltanto ipoestetico, induce ad ammettere, che realmente il glossofaringeo non si impegni punto o ben poco nella sensibilità di questo organo.

Innervazione del laringe. — Circa l'innervazione mista del laringe, il caso, per la stessa sede molto alta del trauma, non può che costituire una riprova palese di opinioni, del resto concordi, quanto antiche. La resezione dello spinale e del pneumogastrico alle loro origini ha indotto all'emiplegia sensitivo-motoria dell'apparecchio e simultaneamente a quella motrice del velo, comunque sieno i rapporti reciproci dei due nervi. E sono naturalmente presi tutti i muscoli della fonazione, sia quelli attinenti al laringeo inferiore, sia del pari l'unico (il cricotiroideo) inner-

vato dal laringeo superiore, mentre è pure inibita la sensibilità del laringe e, per quel che aspetta al X, anche la sensibilità del velo e del faringe.

La dissociazione intrinseca della sensibilità laringo-faringea dianzi veduta nel nostro individuo, non credo sia mai stata osservata insino ad ora; essa probabilmente dipende dal lungo tempo trascorso dal trauma, tempo, il quale ha permesso un massimo di compensi e di restaurazione difficilmente raggiungibile. Anzi: da questo punto di vista, non può non interessare un altro fenomeno del genere, la coesistenza cioè nel medesimo individuo e quasi per un processo di anestesia algesica, di un'abolizione della sensibilità laringea diretta (cfr. anestesia tattile e dolorifica del laringe per titillamento) e di una maggiore suscettibilità di quella indiretta e riflessa (cfr. reazioni irritative, in seguito a stimolazione auricolare del nervo di Arnold, a compressione del vago all'angolo maxillo-mastoideo, al pigiamento esterno del laringe). Siffatto rilievo giustificherebbe quasi un riferimento anche al laringe, dell'ipotesi già da altri formulata pel faringe, di una duplice e non difficilmente dissociabile innervazione centripeta: da un lato cioè, sensitiva diretta e, dall'altro, sensitiva riflessa. Nel qual caso, entrambe essendo alle dipendenze del X, si dovrebbe ammettere, che l'una (la riflessa) ha seguito nel nostro soggetto le sorti irritative che hanno subito le fibre eccito-motrici e secretorie del nervo, l'altra (la diretta) ha tenuto invece un indirizzo proprio, sufficientemente spiegabile, come vedremo, con le nuove vedute circa la struttura del vago-spinale.

In tema di dissociazioni merita appena di ricordare che Poli soltanto aveva fin dal 1905 osservato, che in alcune sindromi laringee associate la sensibilità e i riflessi laringo-faringei possono persistere normali a dispetto di emiplegie complete dei rispettivi organi. Egli subordinava il fenomeno, o ad integrità del IX e del X, lesi essendo solo l'XI e il XII; oppure alla circostanza, che l'interruzione del X si trovasse sotto il punto di emergenza del laringeo superiore.

Innervazione linguale. — È interessante nel nostro caso la constatazione di un'anestesia e di un'ageusia per tutti i sapori anche dei due terzi ventrali della lingua, oltre che di quello posteriore. Il fatto non è nuovo, perchè, pur non avendo mai dato motivo a speciali considerazioni, è ricorso in altri casi di paralisi associate del glossofaringeo senza concomitante lesione del V. Emiageusia totale, p. es., esiste nel caso di Torrigiani (IX, X, XI e XII) ed in quello di Bruzzone (IX, X, XI) e non manca pure nel terzo di Bilancioni (IX, X, XI e XII), dove si associa anche ad emiipoestesia.

Come è noto, in base alle odierne vedute, l'innervazione sensitivo-sensoriale della lingua spetta pel terzo posteriore al glossofaringeo e pei due terzi anteriori al N. linguale del trigemino colla cooperazione probabile della chorda thympani, che adduce al bulbo, lungo la via del facciale e dell'intermediario di Wrisberg, le fibre gustative di origine linguale.

La spiegazione dell'anestesia e dell'ageusia anteriore nel nostro caso è più che mai difficile, in quanto che, mancando fatti di neurite o di paralisi sensitivo-motrice nel residuo territorio della terza branca del V, vien meno l'ipotesi di un compatimento traumatico o cicatriziale del trigemino, che, se si è avverato in un caso recentissimo di Villaret-Beaulieu, non può nel nostro agevolmente ammettersi per

ovvie ragioni anatomiche. Ed in proposito non può neanche essere invocata una lesione del facciale, che — come si sa — può dare emianestesia linguale, perchè nulla depone per una lesione, sia pure incompleta, del VII e, ad ogni modo, anche se questa realmente esistesse, dovrebbe, per offendere la sensibilità generica e specifica della lingua, risiedere molto in alto, nella stessa rocca ed a monte della unione col VII della corda del timpano. E nemmeno, ad ingenerare la turba sensitivo-sensoria in parola, può contribuire lo stato di profonda atrofia, di distruzione quasi dell'emilingua corrispondente, perchè, come risulta anche dai referti clinici anteriori, l'anestesia cominciò assai precocemente ed ancor prima che maturasse l'attuale grave ipotrofismo dell'organo. Il fenomeno deve avere radici più profonde e dipendere dal modo stesso, con cui si compie l'innervazione sensitivo-sensoriale della lingua, modo che in realtà non corrisponde forse pienamente alle odierne vedute in proposito. Già Déjerine infirma alquanto il classico sistema d'innervazione specifica della lingua, allorchè diffida dal concederne all'anestesia sensoriale del terzo posteriore soverchio valore patognostico di paralisi glossofaringea, potendo — egli dice — le fibre gustative di tale distretto, prendere, per giungere al bulbo, la via del trigemino, anzichè quella naturale del IX paio e potendo costituire quindi con una loro inazione un segno, non di paralisi di quest'ultimo nervo, bensì del primo. Con che Déjerine ammette dunque delle anastomosi di fibre glossofaringee sul trigemino. Sinora l'anatomia non ha ancora dimostrato la reciproca, l'immissione cioè nel IX paio di fibre trigemine che lo seguano per raggiungere i propri nuclei. Perchè, se esistessero delle anastomosi p. es. del linguale sul glossofaringeo, l'anestesia e l'ageusia ventrolinguali del nostro individuo troverebbero facile interpretazione. L'anatomia insegna però, che un'anastomosi vistosa abbastanza e talora perfino doppia, esiste fra il linguale del V e l'ipoglosso e che il raccordo si esplica proprio in seno alla parte anteriore della lingua. L'ipoglosso è ritenuto nervo esclusivamente motore, non meno di quello che sensitivamente e secretoriamente sia creduto il linguale. Di qual natura e decorso saranno allora le fibre anastomotiche: motrici e centrifughe, ovvero sensitivo-sensoriali e centripete? Finora non mi risulta che tale questione sia stata, nonchè risolta, ma neanche posta. Certo si è che il reperto del caso nostro farebbe ritenere come più probabile l'ultima versione, la quale spiegherebbe, in gran parte almeno, lo strano fenomeno, addebitandolo ad un'origine mista: per una parte cioè, alla interruzione in seno al XII di fibre provenienti dal linguale del V e, per un'altra, alla paralisi del glossofaringeo, vale a dire all'interruzione, sia delle fibre che in certo numero esso riceve anche dalla parte ventrale della lingua, sia di quelle trigemine che eventualmente, anzi con tutta probabilità, avesse ad ospitare sino al bulbo. Il che porterebbe di conseguenza al concetto di una innervazione sensitivo-sensoriale della lingua, in certo qual modo, mista: fermo restando cioè, ma molto limitato, il dualismo fra la sezione dorsale e quella anteriore, si dovrebbe ammettere che, nella stessa guisa per cui, apparentemente almeno, entra nel gioco di tale innervazione il facciale come vettore di fibre che non gli appartengono in proprio, così dovrebbero parteciparvi anche il trigemino per la porzione posteriore della lingua, l'ipoglosso ed il glossofaringeo per quella ventrale.

A turbe della complessa innervazione motoria del laringo-faringe e della lingua, va ascritto il suaccennato curioso movimento di ascesa obliqua del laringe

durante la deglutizione. Esso dipende dall'interruzione totale dell'ipoglosso, del glossofaringeo e in parte anche dello spinale, subito dopo la loro emergenza dalla cavità cranica, interruzione che comporta, non solo emiglossoplegia e paralisi geniojoidea, ma anche emiplegia degli elevatori del faringe e del laringe: del faringostafilino cioè (X), dello stilofaringeo (IX e XI) e principalmente del tirojoideo (XII). Di conseguenza il laringe viene passivamente trascinato verso il lato sano ed in senso opposto fatto rotare sull'asse sagittale da due forze contrarie, costituite, l'una verso l'alto, dagli elevatori laringei del lato indenne, l'altra verso il basso, dal muscolo sternotiroideo della parte affetta, rimasto integro, ma privo dei propri naturali antagonisti, cioè i soprastanti elevatori laringofaringei paralizzati. Questo sintoma non mi risulta che sia stato insino ad ora descritto, o, per lo meno, debitamente valutato. A mio avviso esso è forse di una certa importanza per la diagnosi di paralisi totale degli ultimi quattro nervi cranici ed origina dalle stesse cause che determinano il movimento a cortina del faringe e quello di traslazione verso il lato sano dell'intero velopendolo nelle paralisi del IX paio e rispettivamente del ramo interno dell'XI.

IX Paio. — Il glossofaringeo ha subito nel nostro caso una lesione interrutiva irreparabile, ma, per l'iperenergia vicaria di quello opposto, assai bene compensata agli effetti funzionali degli organi che ne sono innervati. Mediante il costrittore faringeo superiore esso è il nervo fondamentale della deglutizione; raccogliendo gran parte delle sue fibre dal dorso della lingua, vi esplica importanti funzioni di sensibilità specifica. I vari suoi attributi non gli vogliono essere però di troppo circoscritti e schematizzati, nè in quanto a sede, nè in quanto a misura e qualità. Perchè, mentre da un lato esso manda rami ed energia anche agli altri due costrittori ed all'elevatore del faringe (m. faringostafilino) e, sia per conto proprio, sia indirettamente come via d'accesso al bulbo di fibre trigemine, più di quanto non si creda si ingerisce anche della sensibilità anteriore, generica e gustativa della lingua; dall'altro ammette la cooperazione nel costrittore superiore e nell'elevatore del faringe di fibre vago-spinali e rispettivamente facciali e può benissimo affidare ancora le proprie fibre d'origine dorso-lingale al V., subendone quindi tutte le evenienze patogenetiche.

Il glossofaringeo appare perciò un nervo misto: motore, sensoriale e forse anche sensitivo. Ciò non toglie per altro, che all'innervazione del faringe, largamente non contribuiscano del pari e pel tramite del plesso faringeo, lo spinale ed il vago. Questo eclettismo funzionale, che anche per gli altri nervi si ripete ed invano si cerca di demolire, oltre che provvido per assicurare la funzione di organi vitali così importanti, è una conseguenza logica degli stretti rapporti esistenti fra i vari tronchi nervosi e che particolarmente intimi divengono pel glossofaringeo, lo spinale, il pneumogastrico ed il simpatico, dopo che, per reciproca anastomosi di alcuni rami, hanno dato origine al plesso faringeo.

XI Paio. — Nervo esclusivamente motore, le divergenze non ne riguardano il ramo esterno di provenienza spinale (n. cefalogiro: Bard), bensì l'interno di origine bulbare. Questo — come è noto — si getta per intero nel ganglio plessiforme del pneumogastrico, uscendone con parte delle fibre per innervare lungo il ramo faringeo dello stesso ganglio tutti i muscoli del velopendolo, eccettuato il persitafi-

lino esterno (animato dal V motore) e colla massa delle altre passate al ricorrente, per stimolare pure tutti i muscoli intrinseci del laringe, meno che il ericotiroideo (mosso dal laringeo superiore del X). Il ramo interno dello spinale è il nervo fonatore per eccellenza: su questo postulato di Cl. Bernard, l'accordo è oggidì perfetto; solo che, come vedemmo relativamente all'innervazione motrice palatina, non si può escludere che a rafforzare quest'ultima, non concorrano assai precocemente fibre centrifughe emanate dal VII, dal XII e forse anche dal IX paio.

Punto chiariti sono invece i rapporti dello spinale col X e dubbio rimane tuttora, se, oltre a questi attributi motori, lo spinale stesso ne abbia altri di assai maggior rilievo e relativi alla funzionalità cardio-respiratoria. Tale supposto è sorto dopo che Vernet ha negato alle fibre del X qualunque funzione, che non sia quella modestissima di via puramente sensitiva laringofaringea e viscerale. Per tale ipotesi che riconosce all'accessorio — realmente nervo encefalico di origine bulbare — un'importanza somma e di gran lunga superiore a quella del vago, il vago stesso gli sarebbe debitore di tutte le fibre motrici di cui dispone, qualunque ne sieno l'origine e il destino. I due tronchi nervosi procederebbero di pari passo, ognuno serbando colla propria autonomia, anche i propri attributi. Riservandomi di misurare per ultimo l'attendibilità delle vedute di Vernet e la portata funzionale del X, mi basti per ora osservare, che nel nostro soggetto, essendo stata la lesione dello spinale sin dall'inizio interruzione e tale persistendo anche attualmente a differenza di quella del X, che, da paralitica che era dapprincipio, si è ridotta ad essere più tardi ipereccitatoria, un'antagonismo patologico si è delineato fra i due tronchi nervosi, sufficiente, mi sembra, a comprovare l'esistenza fra di essi di una reciproca e pressochè assoluta indipendenza. Un rilievo del genere occorre anche di recente a Bruzzone e trova adatto chiarimento nei reperti di Moure circa i rapporti topografici delle fibre di derivazione spinale per rispetto a quelle del vago, nel loro comune decorso dal ganglio plessiforme sino all'emergenza dei ricorrenti. Secondo questo A., tali fibre stanno alla periferia del tronco comune ed avvolgono a manicotto quelle del vago situate più assialmente. Ciò porta a due fatti di uguale efficienza sintomatica: 1°) che la lesione dell'uno e dell'altro nervo, od anche di entrambi, avvenuta a monte della loro fusione, può, a malgrado dell'intimità apparente di quest'ultima, decorrere con perfetta autonomia e perfino in senso opposto, come nel nostro caso è appunto successo; 2°) che un trauma od uno stimolo patologico qualsiasi, il quale operi più in basso, cioè sul ganglio plessiforme o subito al disotto di esso, può a seconda della sua profondità, ledere soltanto lo spinale e non il pneumogastro, oppure, qualora li interessi tutti e due, svolgere su ciascuno un'intensità differente e persino un contrario indirizzo.

XII Paio. — I rilievi e le desunzioni suesposte circa l'innervazione sensitiva della lingua, l'interruzione insanabile del tronco, l'assenza di fenomeni paretici o paralitici dell'orbicolare labiale, portano a concludere che il caso non conforta l'ipotesi di Gowers circa un contributo motorio dell'ipoglosso a quest'ultimo muscolo, mentre fa pensare invece ad un'ingerenza sensoriale del XII negli attributi specifici dei due terzi anteriori della lingua, ingerenza di cui però esso va debitore al linguale e probabilmente alla chorda thympani, grazie alle fibre anastomotiche che esso ne riceve in seno alla lingua stessa.

X Paio. — Nei riguardi del vago la storia clinica del nostro soggetto non trova riscontro nella letteratura delle paralisi laringee associate. In essa possiamo distinguere tre periodi.

Nella fase d'inizio, durata circa due mesi, il pneumogastrico offeso subisce un'interruzione totale, dovuta, o ad un vero contundimento del tronco, o ad una specie di shok traumatico: lo dimostrano l'anestesia laringofaringea, la disfagia assoluta anche pei liquidi, il cardiopalmo e la tachicardia, la dispnea ed il senso di apnea (pseudoasma da interruzione del X).

La seconda fase segna una transizione di assestamento fra i due vaghi e tra le funzioni intrinseche di quello colpito; essa è perciò indecisa, varia e mutevole. Per oltre quattro mesi si hanno ricorrenze di paralisi e di ipereccitazione; incertezza e talora antinomia vera di sintomi, quali cardiopalmo, bradipnea, in opposizione a bradicardia, polipnea, cardiospasma, singulto e tendenza al vomito.

Nella fase d'attualità infine, datante da circa tre anni, si è venuto delineando un quadro sintomatico, che pare ormai definito. La lesione si è parzialmente reintegrata col tempo e colle cure, in modo da confinare l'inerzia paralitica alle sole fibre centripete di sensibilità diretta e da stabilire, in contrapposto ad essa, uno stato di irritazione permanente, una specie di paralisi spastica, delle fibre di sensibilità riflessa e di quelle a destinazione viscerale. L'anestesia laringea e l'ipostesia faringopalatina allo stimolo tattile dimostrano la paralisi sensitiva diretta; l'iperestesia profonda e riflessa trae la sua prova dalla stimolazione mediata od immediata dei vaghi al collo ed al laringe.

Da questo punto di vista, mi pare anzi non priva d'importanza una modificazione da me apportata al segno del trago di Escat, troppo empirico e spesso fallace, quando si tratti di una lieve offesa del X. Essa consiste nello stimolare il N. di Arnold, non con la compressione esterna del trago, ma galvanizzando con piccolo elettrode la parte accessibile del territorio esocraniale cui esso si distribuisce. Il milliamperaggio (2-3 M A) permette allora un esatto confronto fra i due vaghi. Comunque sia provocato, il segno è sempre di grande valore, perchè, tenuto conto che il N. di Arnold si getta nel ganglio giugulare del pneumogastrico (che, come è noto, risiede proprio nel foro lacero posteriore e più endo- che non esocranicamente), esso può fornire utili argomenti per decidere sulla sede precisa di un'interruzione o di un'irritazione alta del vago. Nel caso nostro, p. es., è presumibile, colla vivace reazione che desta il suo stimolamento, che il nervo auricolare del pneumogastrico sia integro e che la lesione si trovi a valle del ganglio giugulare.

Relativamente infine alle fibre viscerali del vago, che se ne tratti di iperdinamia e non di inibizione o di paresi, risulta, oltre che dalla natura stessa del complesso sintomatico, anche dalla circostanza, che la paralizzazione atropinica del nervo, attenua la portata dei fenomeni, mentre l'accrescono sensibilmente l'eccitazione pilocarpinica e soprattutto la stimolazione diretta o indiretta del tronco, meglio se unilateralmente praticata su quello offeso.

Questi rilievi portano a constatare nel nostro caso un duplice antagonismo: da un lato cioè, quello dianzi veduto dello spinale paralitico in confronto del pneumogastrico ipereccitato; dall'altro, dei rami sensitivi-faringolaringei del vago in rapporto a quelli viscerali eccitomotori, secretivi e riflessi dello stesso nervo.

Interessa il primo antagonismo, in quanto che, molto alta essendo la lesione traumatica e ad ogni modo certamente situata a monte di ogni anastomosi e reciproco scambio di fibre dell'XI col X, esso dimostra che lo spinale per nulla o per ben poco si ingerisce in quelle funzioni della vita vegetativa che sempre si sono ritenute di pertinenza del pneumogastrico e che oggidì gli si vogliono da taluni, indebitamente forse, sottrarre. Pneumogastrico e spinale sono reciprocamente autonomi, è vero, ed ognuno serba geloso la propria mansione, ma il supposto di una radicale divisione del lavoro rispettivo nel senso proposto da Vernet non è ammissibile. Lo spinale, nervo motore e fonatorio, non supera con tutta probabilità l'emissario del ricorrente, lungo cui s'incanala per intero, non cedendo fibre al pneumogastrico, ma sottraendone anzi una certa quantità, tanto di motrici, quanto di sensitive. È questa la concezione eclettica più in voga di Cl. Bernard, che ancora sopravvive e si rafforza anzi delle vedute nuove di Willis-Lermoyez circa l'omologia del nucleo bulbare dell'XI per rispetto a quello del pneumogastrico che in parte gli è contiguo.

Importa il secondo degli antagonismi dianzi citati, perchè dimostra che fra i vari sistemi di fibre centripete e centrifughe del pneumogastrico, esiste una indipendenza, oltre che di origine nucleare, anche di contegno funzionale, un'autonomia, che, fatte le debite restrizioni circa l'individualità neurilica del tronco nervoso, molto si accosta a quella sostenuta da Vernet. Probabilmente s'avvera in tutto il pneumogastrico, a monte ed a valle dell'emergenza dei laringei, quella distribuzione cui sopra accennavo a riguardo della struttura del ganglio plessiforme e del vago-spinale e che da Moure fu constatata, non solo per quest'ultimo nervo, ma anche pel facciale: l'ubicazione periferica cioè e rispettivamente assiale, di due ordini di fibre di differente significato dinamico; nel caso concreto della maggior parte delle centripete, lungo i piani corticali, delle centrifughe e di alcune centripete di sensibilità riflessa lungo l'asse del tronco. Anzi si dovrebbe pensare, che in corrispondenza del tratto vagospinale (del breve segmento cioè, dove i due nervi hanno comune decorso), le centripete vagali di sensibilità diretta condividono con le accessorie gli strati più periferici del nervo, così da prestarsi ad un identico destino patogeno.

Nel nostro individuo si avrebbe dunque, che il trauma ed i suoi residuati hanno interrotto, prima di ogni loro confluenza vagospinale, il IX, l'XI, il XII e le sole fibre tangenziali del X che (come è noto è situato alquanto più dorsalmente degli altri tronchi) e si sono limitati a contundere o soltanto a premere le fibre più profonde del vago, come quelle che si trovano ad essere meglio riparate e protette.

L'esposizione clinica dianzi fatta documenta il quadro di una vagotonia viscerale assoluta e stabile. Da questo punto di vista, essa non manca di una certa importanza, sia per la copia delle ricerche eseguite, sia perchè — come osserva Déjerine — le indagini insino ad ora compiute sulle paralisi ed irritazioni permanenti del vago nell'uomo, specie se unilaterali, sono molto sommarie e riguardano soltanto qualche dettaglio di funzionalità laringea e cardiaca.

Sarà bene riassumere quindi i reperti per ognuno degli apparecchi presi in esame.

A carico del tubo gastroenterico: spasmo dell'esofago, del cardias, del piloro ed ipertonìa gastrica con ritardo di deplezione, l'uno e l'altra risolvibili, almeno in parte, per effetto dell'atropina; ipersecrezione con gastrosuccorrea ed ipercloridria.

Oltre a ciò, fenomeni subbiettivi di cardiospasma, singulto, attacchi crampiformi allo stomaco.

Il potere eccitomotore del vago sul tubo digerente, rimane quindi confermato. È interessante che l'iperstimolo di un vago si riflette sull'intera funzionalità dell'apparecchio, senza che l'altro riesca a correggerlo. Si direbbe anzi, come risulta dalle successive prove, che esso pure versa in uno stato di ipereccitazione modica, per quanto nettamente sensibile.

Nei riguardi dell'apparecchio respiratorio: dispnea da sforzo, dissimmetria respiratoria per insufficienza nel lato del vago colpito delle escursioni polmonari, sollecite come inizio, ma intercese e tarde come durata.

L'eccitomotorietà del pneumogastrico sulle funzioni del respiro non pare esclusa da questi reperti, i quali depongono però, più che tutto, per una funzione disciplinatrice e di euritmia del respiro stesso, quasi per una specie di equilibrio vago-frenico, che il pneumogastrico ha il compito di mantenere. È importante che la stimolazione oculocardica omolaterale rende radiosopicamente molto più manifesti questi fenomeni, che non la stessa eccitazione controlaterale.

Sull'apparecchio cardiovascolare l'ipereccitazione di un solo vago si è tradotta in una vagotonia generale, la cui origine non poté svelarsi che con speciali accorgimenti. Bradicardia totale, costituzionaria e d'origine sinusale; ipotensione arteriosa; aritmia, inuguaglianza a breve ed a lunga scadenza, instabilità straordinaria del polso, ne sono stati gli indizi sicuri. Siffatto ipertono fu di grado quanto mai incostante e ciò probabilmente in via assoluta ed in via relativa: sia intrinsecamente cioè, sia in rapporto colle oscillazioni di tensione neurilica, così del vago opposto, come del simpatico omolaterale, anch'esso soggetto, come vedremo, a variazioni molto mutevoli. L'eccitabilità del pneumogastrico stimolato direttamente e mediante il R O C si è dimostrata al controllo sfigmografico e radioscopico alquanto più tarda e dapprincipio meno vivace dal lato affetto che non dal sano. Superato però questo ostacolo inibitorio, dipendente forse dalla tensione nervosa stessa cui in permanenza soggiace il tronco offeso, essa non ha tardato a guadagnare di intensità, così da dare, nello stesso lato colpito, reazioni bradicardiche ed aritmiche di molto superiori e più durevoli di quelle della parte opposta, pur tenuto conto delle possibili e comprovate differenze fisiologiche quantitative e qualitative del polso per il R O C provocato separatamente nei due lati. A siffatte reazioni, tanto più eccezionali per durata ed intensità, per quanto più prolungata e ripetuta è la stimolazione oculobulbare, succede un periodo di modico e transitorio acceleramento del ritmo; evidentemente si tratta di una stanchezza del nervo di troppo stimolato: il vago offeso cioè, oltre che ipereccitabile, è anche iperesauribile. Tale reperto è uguale a quello avuto, proprio in questi giorni, da Picot in un caso di ipereccitazione, traumatica del vago molto simile al nostro e bene si accorda pure, *mutatis mutandis* con quello di Collet, relativo all'abolizione dell R O C della parte lesa in un individuo a pneumogastrico unilateralmente reciso e del tutto paralitico. Esso dimostra che l'esplorazione monolaterale del R O C possiede una reale importanza nella diagnosi delle lesioni interruttrici ed irritative del vago.

Anche per l'apparecchio cardiovascolare la lesione unilaterale del vago esplica dunque un'azione globale, nè potrebbe essere altrimenti, data l'intimità di rapporti

che i quattro nervi del cuore (i due simpatici e i due vaghi D e S) contraggono in seno al viscere e prima di raggiungerne la compage. Nel nostro caso il pneumogastrostrico ha rivelato la sua ben nota azione cardioinibitrice diretta e specialmente cardiodisciplinatoria indiretta. Il ritmo sembra dipendere invero da più elementi dinamici, collaboranti in perfetta armonia sinergica e, nel caso nostro, non si può escludere, che alla instabilità della cadenza e della tensione del polso, non contribuiscano in qualche modo anche le condizioni del simpatico.

Simpatico. — Infatti, se un vero stato di ipertono o di paresi del simpatico non esiste abitualmente nel nostro soggetto, fu talora possibile però, da un lato, veder succedere nella parte offesa, un'emidrosi ed una lieve miosi ad una transitoria mi-driasi con periferico angiospasma e dall'altro, constatare che la suscettibilità simpatica si sovraeccita facilmente, ma rapidamente si esaurisce anche sotto lo stimolo delle specifiche prove farmacodinamiche. L'adrenalina, p. es., non ha sollecitato nella dovuta misura le ben note reazioni cardiovascolari e secrete, mentre ha contribuito ad alterare ancor più lo squilibrio cardiodinamico; allo angiospasma adrenalino è succeduta tosto una vasoparesi emidrotica, che è comparsa però, anche quando, pel dileguare dell'ipotonia atropino-vagale, il pneumogastrostrico è ritornato ad avere facile ragione del simpatico, con cui è in costante antagonismo energetico (simpaticoparesi relativa). Si tratta quindi di un'ipereccitabilità minima, in sè stessa considerata e nei suoi rapporti col vago: scarsa anzitutto cioè, perchè lieve ha da essere lo stimolo che la sostiene (esiti cicatriziali del trauma); scarsa poi ancora, per l'intensa ed immanente inibizione che su di essa esercita il vago. È molto probabile quindi, che, anche nel nostro caso, il simpatico, come quasi sempre avviene per le profonde ferite al collo, abbia, magari indirettamente, sofferto per trauma, non tanto però, da poter in qualsiasi maniera attenuare lo stato di vagotonia dianzi veduto e da offrirsi a speciali considerazioni sulla rispettiva innervazione.

La riparazione vicaria da parte del lato sano dei danni causati dalla paralisi radicale dei nervi dell'altro lato, è un fatto ormai ben noto nella patologia delle emiplegie laringee associate e costituisce anzi la miglior prova dell'innervazione mista, che provvede alla vita di questi organi. Nel caso presente rimane sempre singolare però, l'esauriente facilità con cui, da una parte l'organismo e dall'altra i tronchi nervosi non colpiti, si sono adattati alle nuove circostanze. La condizione anatomica è comunque rimasta, talchè il dissesto funzionale ha potuto con qualche artificio essere agevolmente dimostrato, anche per quei nervi, come il X, pei quali la lesione poteva meglio sottrarsi alle indagini.

CASO II. — Capitano V... G..., di anni 27, del 7° alpini. Ferito alla faccia il 12 settembre 1915 da proiettile di fucile, cadde immediatamente svenuto e vi rimase per oltre mezz'ora. Per sette giorni notò dolore acutissimo alla gola ed alla bocca; soffocazione e cardiopalmo; impossibilità a muovere la lingua, a deglutire anche i liquidi, ad emettere qualsiasi suono, a tossire, a tenere eretto il capo. Migliorato alquanto, restò disfonico per circa un mese, conservando rigidità mandibolare, incapacità a deglutire i cibi solidi, disfagia pei liquidi con rirgurgito pel naso e penetrazione nelle vie laringee, anestesia sensitivo-sensoriale e torpore motorio della metà D della lingua, disartria, dispnea inspiratoria, dolore lancinante all'articolazione D della mandibola e lungo l'omonima arcata dentaria inferiore. Questi fenomeni dileguarono in capo ad un altro mese (60 giorni dal trauma), residuando solo modica disfagia, lieve disartria, dolorabilità ed ipostenia masticatoria

D e soprattutto dolori nevralgici alle rispettive regioni masseterina e parotidea. Tali dolori insorgevano per le comuni cause perfrigeranti, estendendosi alla guancia, all'occipite, all'orbita, alla fronte ed accompagnandosi a scialorrea od arsura all'emilingua D, a lacrimazione ed abbondante secrezione nasale, a tumefazione della faccia e del collo dello stesso lato e soventi volte anche a torcicollo doloroso con rotazione della testa verso S. I sintomi in parola, specialmente quelli nevralgici, lievi dapprima, così da permettere per oltre due anni un servizio militare condizionato, si sono in questi ultimi tempi notevolmente aggravati.

Le cartelle nosocomiali segnano quanto segue. Nei primi giorni: erosione con reazione periosteale viva dell'apofisi coronioide D della mandibola alla radiografia; tumefazione enorme della gola e delle fauci con arrossamento ed ecchimosi; deglutizione, fonazione, motilità del capo e della lingua abolite. Nei giorni seguenti (25ª giornata): paresi motoria del capo, emiglosso- ed emipalatinoparesi D sensitivo-motoria, omonima emilaringoparesi, disartria, disfagia, dispnea, tachicardia modica (P 98-100); nessun accenno a sternotrapezoplegia ed a sofferenze del simpatico.

A 44 mesi di distanza del trauma (maggio 1919) *l'esame obbiettivo del soggetto* dimostra:

Forami della ferita completamente rimarginati; quello d'entrata visibile appena in regione malare D; quello d'uscita segnato da cicatrice alquanto dolente e posta sulla superficie dorsale del collo a 4 cm. alla D della 4ª apofisi spinosa cervicale.

Nulla a carico dei quattro primi nervi encefalici, del VI, del VII e dell'VIII (cocleare e vestibolare); due punti dolorosi alla pressione, l'uno esterno in regione parotideo-masseterina D e proprio dietro il processo coronioide della mandibola, l'altro interno e endoorale nella omonima regione pterigo-palatina; ipoestesia D del cavo orale, del palato molle e della lingua. Durante le crisi nevralgiche, ai due precedenti punti di Valleix, se ne aggiungono altri: il mentoniero, il malare e più di rado il sopraorbitario; compaiono inoltre tumefazione della faccia D con accaloramento, lacrimazione e scialorrea, iperestesia tattile, termica e dolorifica delle regioni abitualmente ipoestesiche.

Ipotonia e minore energia contrattile e masticatoria del massetere D (prova delle impressioni dentarie); lieve ma sensibile deviazione obliqua ovalare dell'apertura orale durante l'abbassamento della mandibola con lateralizzazione a D ed apparente deviazione omonima della lingua, ipotensione velopendolare D con restrizione dell'emiistmo corrispondente, deviazione dell'ugola in senso opposto. Simmetria statica e dinamica degli archi palatini, del faringe e del laringe, questi due ultimi senza apprezzabili turbe sensitive. Ageusia, anche per l'amaro, del terzo posteriore ed ipoageusia dei due terzi anteriori della metà D della lingua: questa non subisce reali deviazioni od ipotrofie di sorta. Nessuna anomalia fonetica; trapezio e sternocleidomastoideo integri.

La funzionalità vago-sensitiva alle prove specifiche non appare turbata, sia nelle sue manifestazioni di sensibilità diretta (senso tattile del laringe e del faringe), sia in quelle di sensibilità profonda e riflessa.

Polso assai mutevole, alquanto aritmico ed ineguale. A letto, al mattino: P 62, RR 128-135; in piedi: P 68, RR 120-126; dopo 15 secondi di inspirio: P 64, RR 142-148; dopo 10' di esercizio: P 86-88, RR 130-135. Lo stimolo oculobulbare rallenta il ritmo cardiaco di 14 pulsazioni, se portato su O D; di 8 se praticato su O S (R O C esagerato a D).

Radiografia del massiccio facciale, della base cranica e delle prime vertebre cervicali, eseguita in triplice proiezione, negativa in quanto a lesioni ossee in atto o da breve tempo pregresse.

Il caso succintamente esposto corrisponde anch'esso in origine ad una sindrome di paralisi dei quattro ultimi nervi encefalici, complicata sin dall'inizio ad una lesione del ramo mandibolare del V, l'unica rimasta poi definitivamente. Il proiettile, con tragitto unilaterale, alquanto inferiore e più obliquo che non nell'individuo antecedente, è strisciato lungo la superficie mediale dell'apofisi coronioide destra che ha intaccato, ha incrociata la terza branca del trigemino poco dopo la sua

uscita dal forame ovale, limitandosi a contunderla e si è poi impegnato nei piani cefalici e mediali dello spazio faringomascellare, dove, direttamente o pel tramite di un cospicuo stravaso emorragico, ha determinato un'interruzione transitoria del IX, X, XI interno XII, nervo cranico di destra. Risolti i fenomeni locali, della sindrome tumultuosa d'inizio, non sono residuati che dei fatti dolorosi, addebitabili a neurite della terza branca del V, con compartecipazione delle fibre simpatiche e timpaniche che l'accompagnano e la compenetrano. In conseguenza di che ed a prescindere da altri fatti, i quali, se direttamente non ci interessano, sono pure di grande attualità ed importanza, come la deviazione omologa della mandibola per prevalenza dei m. pterigoidei del lato sano, la irradiazione dolorosa all'occipite durante le crisi nevralgiche (segno della irritazione trigemino-occipitale; Nonbrun e Benisty; Mairet e Piéron; Testut e Marchand); il lato destro, per quel che ci riguarda, presenta: ipostenia masticatoria e motrice della mandibola; ipotonia ed ipoestesia palatina, con eterónima deviazione ugolare, ipoestesia della bocca e della lingua; in più ageusia del terzo dorsale della lingua e sintomi indubbi di stimolazione del vago eccitomotore e forse anche secretivo.

Più che non i fenomeni antichi, interessano anche in questo caso i sintomi postumi, in primo luogo perchè per essi si è istituita una palatoparesi, probabilmente legata, meno ad una lesione dello spinale interno, che non ad una del trigemino motore; in secondo luogo poi, perchè rimane provata, in armonia coll'osservazione antecedente, l'esistenza di una speciale suscettibilità ipertonico-traumatica del vago e si rendono possibili infine alcune considerazioni di sensorialità linguale.

Inclinerei per una palatoparesi trigemina, anzichè per una d'altra origine, sia per i segni topici specifici, sia per la mancanza di paralisi in atto del VII, dello spinale, del IX motore, del X (paralisi per difetto).

La suscettibilità tonico-traumatica del vago, oltre che dai due casi descritti, mi è risultata anche dall'osservazione di molti altri feriti profondi al collo e varrebbe la pena che venisse sistematicamente ricercata.

Abbastanza strana non può a meno di apparire, in un caso di neurite mandibolare del trigemino, l'esistenza di una ageusia dorso-linguale simultanea e contrapposta a semplice ipoageusia dei segmenti anteriori dell'organo. Tale fenomeno può ascriversi nel nostro soggetto, o ad una lesione residua del glossofaringeo, od all'eventualità sopra accennata, per cui le fibre sensorie dorsolinguali risalgono in gran parte al bulbo col trigemino, anzichè lungo il IX. Nell'uno e nell'altro caso, l'ipoestesia e l'ipoageusia ventrolinguali corrisponderebbero ad un *deficit* d'innervazione, o glossofaringea (fibre provenute dai due terzi ventrali della lingua), oppure trigemina (fibre proprie che il linguale versa alla massa delle cordotimpaniche). In generale e da Vernet in ispecial modo, si dà grande importanza per la diagnosi di paralisi glossofaringea all'ageusia dorsolinguale, talchè, da questo punto di vista, la prima ipotesi parrebbe pel nostro caso la più attendibile. Ma vi contrasta la scomparsa di segni probativi per una lesione del IX motore, che pure così precocemente e a lungo risente degli insulti traumatici. E si è in forza di quest'ultima circostanza appunto, che riterrei forse più accettabile la prima versione.

BIBLIOGRAFIA.

- ALOIN, « Presse », 1918.
 AVELLIS, « Berl. klin. Woch. », 1891.
 BARD, « Presse », 1919.
 BELLIN e VERNET, « Marseille méd. », 1917.
 BILANCIONI, « Arch. it. di laring », 1919.
 BRUZZONE, *ibid.*
 COLLET, « Arch. des maladies des oreilles » 1914 e « Lyon méd. », 1915-1916.
 DE CASTRO e GAMA, « Rev. Neurol. », 1917.
 DÉJERINE, « Séméiologie du syst. nerv. », 1915.
 ESCAT, « Maladies du pharynx », 1900.
 FIOCRE, Rev. hebd. de laryng., 1919.
 HALPHEN, « Presse », 1917;
 IMBERT e RÉAL, « Ann. de odontologie », 1918.
 JAKSON, « Brit. med. Journ. », 1883.
 GROSS, D. Zeits. f. Ch., 1915.
 GUILLAIN e BARRÉ, « Presse », 1916.
 LAIGNEL-LAVASTINE, « Soc. Neur. », 1914.
 LANNOIS, SARGNON e VERNET, « Soc. Neur. », 1916.
 LAURENS, XXXI Congr. franc. di oto-rino-laring. 1919.
 LERMOYEZ, « Ann. des maladies des oreilles » e « Presse », 1898.
 LONGHI, « Gazz. med. lomb. », 1878.
 LORTAT, JACOB e HALLEZ, « Soc. Neur. », 1918.
 LOVADINA, Pat. del trigemino, T. di doc. 1918.
 MAGER citato da Bilancioni.
 MAIRET, PIERON, Montpellier, 1918.
 MASSEI citato da Bilancioni.
 MINGAZZINI, Anatomia dei centri nervosi, 1913.
 MOLINIÉ « Rev. hébd. de laryng. », 1916.
 MORESTIN citato da Oelsnitz.
 MOURE, LIEBAULT, CANUYT, Path. de guerre du la larynx et de la thrachée, 1918.
 OELSNITZ-CORNIL, « Soc. Hôp. », 1919.
 PETZETAKIS e COLLET, « Icon. de la Salp. », 1918.
 PICOT, « Presse », 1919.
 NONBRUN e BENISTY, « Soc. Neur. », 1916.
 POLI, « Policl. med. », 1904-1906.
 PORTA, « Arch. it. di laring. », 1909;
 RETHI, « Abhand. der K. Akad. der Wissensch. », 1892.
 ROGER, « Marseille méd. ».
 ROUBIER, « Progrès méd. », 1918.
 SCHMIDT, « Die Krankh. der ob. Luftwegen », 1897.
 SICARD e POLLAK, « Soc. Neur. », 1912.
 SICARD e DESCOMPS, « Mouvement méd. », 1913.
 SICARD e GLEY, « Soc. Neur. », 1908.
 SICARD e RAMBAUD, « Paris méd. », 1917.
 TAPIA, « Ann. des mal. des oreil. », 1906.
 TESTUT e MARCHAND, « Presse méd. », 1919.
 TORRIGIANI, « Arch. it. di otologia », 1918.
 VERNET, « Th. de Lyon », 1916; « Paris méd. », 1916-1917-1918; « Soc. méd. des Hôpit. », 1918; « Rev. neur. », 1918.
 VIDONI, « Quad. di Psich. », 1917.
 VILLARET, « Paris méd. », 1917.
 VILLARET e FAURE BEAULIEU, « Presse méd. », 1918.

II.

DIVISIONE OCULISTICA DELL'OSPEDALE CIVILE DI VENEZIA
diretta dal primario prof. O. ORLANDINI

Le lesioni oculari nell'encefalite letargica.

Dott. GIOVANNI FERRARI, aiuto.

La recente epidemia di encefalite letargica mi porse l'occasione di intraprendere uno studio clinico delle lesioni oculari in questa forma morbosa. L'argomento non è originale, ma credo rivesta una considerevole importanza per il materiale abbondante che fu oggetto delle mie ricerche e per la delucidazione che può fornire su questioni ancora fortemente controverse riflettenti le lesioni del fondo oculare e della funzione visiva.

Riassumerò pertanto i risultati delle mie ricerche, riservandomi di pubblicarle più estesamente.

Complessivamente ho esaminato in modo sistematico 40 ammalati appartenenti al reparto contagiosi dell'Ospedale civile di Venezia o all'ambulatorio oculistico. Dividerò le lesioni riscontrate in due gruppi principali: lesioni dell'apparato motore e lesioni della funzione specifica. Lascio da parte le lesioni osservate in alcuni casi a carico della congiuntiva, sotto forma di una congiuntivite catarrale di media intensità, che non ha caratteri di specificità ed è di solito contemporanea ai catarri delle mucose bucofaringea e laringea. Non ho riscontrato alterazioni a carico della cornea; qualche autore accenna all'anestesia corneale come conseguenza di lesioni del trigemino sensitivo.

Lesioni dell'apparato motore. — Furono riscontrate nell'80 % dei casi ed in generale quasi costantemente nelle forme più gravi. Funzionalmente si manifestarono con fenomeni irritativi o con fenomeni paretici. Caratteristica delle paralisi è di essere incomplete, parziali, dissociate e variabili; però questo concetto non è assoluto: in due casi ho notato paresi associate dei due muscoli retti interni, in altro caso dei retti inferiori.

Più interessanti e frequenti sono le lesioni dei muscoli innervati dal III paio. A carico dell'elevatore palpebrale ho notato, tra i fenomeni irritativi, le scosse fibrillari in 3 casi, tra i fatti paretici la ptosi 22 volte, di solito eguale e simmetrica, più di rado più accentuata da un lato o solamente unilaterale. Come Chauffard ha osservato per primo, la ptosi si associa alla mancanza della sincinesi compensatrice dei muscoli frontali. Degli altri muscoli, innervati dal III paio, furono osservati più frequentemente rispettivamente le paresi dei retti interni, dei retti inferiori, dei retti superiori e degli obliqui inferiori. Le paresi dei retti esterni, VI paio, vengono per ordine di frequenza dopo quelle dei retti interni, infine più rare sono quelle dell'obliquo superiore (IV paio).

A carico dell'orbicolare delle palpebre ho notato in pochi casi l'insufficienza o la paresi, più frequente è lo spasmo.

Le paresi dei muscoli estrinseci si rivelano all'ammalato con la diplopia, spesso così poco accentuata da rivelarsi soltanto con la prova della differenziazione delle immagini con vetri colorati; le diplopie sono talora molto complesse per l'associarsi di paresi di muscoli diversi; in due casi ho riscontrato diplopia paradossa per lesione contemporanea del III e VI paio.

Il nistagmo oscillatorio orizzontale venne osservato in 8 casi, in alcuni altri casi vennero osservate scosse nistagmiche durante i movimenti dei bulbi verso la zona d'azione dei muscoli paralizzati.

A carico dei muscoli intrinseci venne osservata paresi associata dello sfintere dell'iride e del muscolo ciliare in due casi, la paresi dell'accomodazione, senza paresi dello sfintere, si è potuta dimostrare in 6 casi. La miosi e l'anisocoria vennero riscontrate in 4 casi. La paresi dell'accomodazione può presentarsi come unico sintomo oculare della encefalite: talvolta insorge improvvisamente durante la convalescenza.

Dal lato prognostico le oftalmoplegie si sono caratterizzate per una relativa benignità e transitorietà: in pochi casi si è avuto persistenza dei sintomi; più ostinate sono le oftalmoplegie interne: gli autori ne accennano come ad uno dei postumi più molesti della malattia.

Lesioni del fondo oculare e della funzione visiva. — Morax negli ammalati di Netter, di Lesnè, di Sainton da lui osservati, non riscontrò lesioni del fondo oculare o lesioni funzionali a carico delle vie ottiche. Lhermitte e de Saint Martin non ammettono la possibilità di lesioni al fondo oculare e con Morax ritengono come non dovuta ad encefalite letargica una osservazione di Lortat Jacob e Hallez in cui si era riscontrata stasi papillare bilaterale. Numerosi altri autori, basandosi sulle osservazioni dei precedenti, continuarono e continuano tuttora a non ammettere tale ordine di lesioni. Soltanto durante le ultime epidemie, qualcuno cominciò ad accennarne vagamente. Così Wilson accenna a lesioni del fondo oculare e ad ambliopie senza lesioni oftalmoscopiche, Tucker in un caso riscontrò papilla da stasi, Froment e Gardère riferiscono di avere riscontrato in un caso papillite bilaterale coincidente con notevole ipertensione del liquido cefalo-rachidiano, Findlay riferisce di avere riscontrato in due casi iperemia e sollevamento delle papille ottiche, ma non si dà cura di spiegare il fenomeno, nè accenna a lesioni funzionali. Qualche altro autore accenna ancor più vagamente ad offuscamenti visivi o ad ambliopie, come fatti che accompagnano o seguono l'encefalite letargica.

In base alle mie ricerche sull'argomento ecco quanto posso affermare: le alterazioni della funzione visiva e del fondo oculare costituiscono uno dei sintomi più frequenti della malattia. Degli ammalati osservati, circa un terzo accusarono diminuzione del *visus* o presentarono alterazioni più o meno evidenti al fondo oculare. La scarsa conoscenza che si ha di tali lesioni è dovuta in parte ad una relativa benignità, congiunta ad una frequente transitorietà, in parte alla mancanza di una osservazione sistematica.

Tali lesioni vanno distinte in due gruppi fondamentali: ad un primo gruppo appartengono lesioni che oftalmoscopicamente e funzionalmente depongono per una lesione del nervo ottico, al secondo gruppo, che è meno numeroso, appartengono casi in cui al fondo oculare, più che lesioni a carico della funzione specifica, si osservarono dei fatti congestizi in più o meno diretta dipendenza con lesioni generalizzate o localizzate. Riservandomi la pubblicazione dei casi clinici, alcuni dei quali importantissimi, intendo per ora esporre i caratteri fondamentali delle lesioni nei due gruppi.

Nella decina di casi, appartenenti al primo gruppo, il fatto principale è la relativa gravità delle lesioni funzionali, rispetto la minore gravità delle lesioni oftalmoscopiche. Le lesioni al fondo oculare compariscono di solito precocemente, ma possono anche presentarsi nel periodo di stato della malattia o nel periodo di convalescenza. Sono di solito poco manifeste: iperemie papillari non molto accentuate, lievi offuscamenti dei margini delle papille, più di rado si aggiunge un leggero intorbidamento della zona retinica peripapillare. Più tardi, di solito, subentra una più o meno accentuata decolorazione della papilla, che assume un colorito grigio sporco, qualche volta con leggera sfumatura bluastro. Non vi è congestione venosa marcata, pur essendovi in qualche caso un certo grado di ripienezza del sistema venoso: nel periodo regressivo può aversi sensibile riduzione del calibro dei vasi arteriosi.

Però, se questo è il quadro più comune, in qualche caso si è avuto anche un quadro oftalmoscopico più grave: edema della papilla, offuscamento completo dei suoi margini, turgidità manifesta dei vasi venosi.

Le lesioni funzionali sono di solito caratterizzate da diminuzione del *visus*, riduzione del campo visivo, discromatopsia, qualche volta da scotoma centrale. Sono di solito accompagnate da un senso di pesantezza ai bulbi oculari, da cefalea, fotofobia e talvolta anche da fosfeni, facile stanchezza visiva, nictalopia, emeralopia.

Gli esami funzionali vennero praticati all'inizio della malattia o nel periodo di convalescenza, quando l'ammalato era perfettamente cosciente. Disgraziatamente di alcuni ammalati, che avevano presentato lesioni più gravi al fondo oculare, non si poté raccogliere l'esame soggettivo, perchè rimasti incoscienti fino alla morte.

La diminuzione del *visus* subì variazioni da $\frac{1}{10}$ ad offuscamenti appena sensibili. La diminuzione del campo visivo è un fatto molto frequente: è di solito concentrica, in un caso è stata riscontrata parziale; in generale è proporzionale per il bianco e per i colori qualche volta si accentua specialmente per i colori rosso-verde. Lo scotoma centrale si osserva più di rado ed è di solito relativo.

Lesioni oftalmoscopiche e funzionali in questi casi corrispondono a quelle lesioni delle vie ottiche che noi comprendiamo nel grande capitolo delle neuriti, siano esse forme periferiche o retrobulbari.

La patogenesi di un processo di tal natura non è per ora determinabile sia esso una localizzazione dell'agente morboso causa della malattia generale, o sia un fatto tossico in diretta relazione col processo che si sta svolgendo. Il processo anatomicopatologico consiste probabilmente nella propagazione di una lesione meningeale. Non si deve escludere però anche una lesione delle vie ottiche superiori specialmente corticali: questo specialmente per quelle lesioni funzionali che non sono in relazione con lesioni oftalmoscopiche.

Queste forme di nevrite trovano riscontro nelle forme consimili, che si osservano nel corso di alcune infezioni acute e subacute e segnatamente nell'influenza, nella febbre tifoide, negli esantemi acuti e nelle forme meningitiche, specialmente basilari.

Accanto a questo primo gruppo di lesioni oftalmoscopiche e funzionali delle vie ottiche, sta, come si è detto, un secondo gruppo caratterizzato per evidenti fenomeni congestizi al fondo oculare. Alcuni dei casi, in cui sono state riscontrate tali lesioni, si allontanano alquanto dal quadro tipico della encefalite letargica, quale è stata caratte-

rizzata da Economo, da Netter, da Lhermitte e de Saint Martin con la triade fenomenica: stato infettivo febbrile, oftalmoplegie, letargia. Ma si sa bene che queste forme anomali furono una caratteristica della passata epidemia. Di più l'anatomia patologica è venuta dimostrando come la localizzazione del processo morboso, che si credeva possibile soltanto nei nuclei di sostanza grigia del mesencefalo, può, in realtà, colpire qualsiasi punto dell'asse cerebro-spinale e possono aversi così, accanto alle forme classiche, le forme mentali, coreiche, miocloniche, paralitiche, cerebellari, bulbari, meningee, ecc.

È perciò che, tra i casi appartenenti a questo secondo gruppo, io credo di poter includere, accanto ad una forma letargica tipica, in cui dominarono al fondo oculare intensi fenomeni di stasi papillare e nel quale all'autopsia si riscontrò intensa iperemia dei centri cerebro-spinali, idrope ventricolare, congestione dei plessi coroidei, altri due casi, in cui si notò intensa congestione del fondo oculare e fenomeni clinici da aumentata pressione del liquido cerebro-spinale, senza i fenomeni della forma letargica tipica.

Nel primo di questi casi si trattava di un individuo in cui mancarono le oftalmoplegie, lo stato febbrile e la letargia furono poco accentuati, ma in cui si notò un forte aumento di pressione endorachidea, fenomeni atassici, polso raro, cefalea, vomito. Nel secondo caso si trattava di un ragazzo, accolto dapprima, perchè quasi cieco per grave neurite ottica bilaterale con predominio di fatti congestizi, in divisione oculistica, e nel quale, accanto a lesione dei nervi cranici facciali ed ippoglosso, si riscontrò una pressione endorachidea elevatissima, cefalea intensa, vomito.

Omologando questi due casi al precedente, in cui fu possibile l'esame anatomo-patologico, ed ammettendo anche per questi una lesione ependimale con aumento del liquido ventricolare, noi potremo agevolmente spiegare i fenomeni clinici e specialmente oculari presentati dagli ammalati. E difatti un aumento del liquido ventricolare fa sentire la sua influenza sugli spazi subaracnoidei e sul liquido cefalo-rachidiano, per la comunicazione attraverso il foro di Magendie ed i fori di Luschka, nello stesso tempo che la distensione delle pareti del IV ventricolo provoca la comparsa dei sintomi da lesione locale, come i sintomi cerebellari ed i sintomi da lesione dei nervi motori. Naturalmente non si esclude che l'aumento di pressione endorachidea; e quindi i fenomeni oculari, possano essere prodotti anche da lesioni anatomo-patologiche diverse da quelle sopra accennate.

Concludendo, nell'encefalite letargica, o meglio nella encefalite epidemica, accanto a lesioni delle vie ottiche, che si manifestano sotto forma di neurite o di processi discendenti, legati verosimilmente a lesioni dei centri ganglionari o anche delle zone corticali, si possono notare forme, che si rivelano oftalmoscopicamente con fenomeni di stasi e sono in diretta dipendenza con aumenti di pressione endorachidea.

Quanto al giudizio prognostico, manca in proposito l'esperienza delle passate epidemie: solo qualche autore, tra i postumi della malattia, accenna ad ottundimento del sensorio e ad ambliopie. Forse non sempre si è distinta la diminuzione del *visus* legata a lesioni delle vie ottiche, da quella dovuta a paresi dell'accomodazione. Dalla esperienza personale di una quindicina di ammalati, che hanno presentato alterazioni visive legate a lesioni delle vie ottiche, posso affermare che tali lesioni presentano in generale una certa benignità ed hanno tendenza a migliorare; solo in pochi casi si è

notata stazionarietà e più raramente peggioramento. Al miglioramento potrà molto contribuire la terapia, che, in mancanza di una cura specifica, sarà la terapia comune di queste forme morbose.

Nel chiudere questa breve esposizione clinica sento il dovere di ringraziare pubblicamente il Primario Prof. F. Vitali, che pose a mia disposizione i suoi ammalati e mi fu cortese di indirizzo diagnostico clinico, e il mio Primario Prof. O. Orlandini, che avvalorò del suo controllo gran parte di queste mie ricerche.

Venezia. Febbraio 1920.

BIBLIOGRAFIA

- ECONOMO. *Encephalitis lethargica*. « Wiener kl. Woch. », mai 1917.
- LHERMITTE et DE SAINT MARTIN. *La poliomesocephalite primitive avec narcolepsie*. « Annales d'Oculistique », octobre. 1918.
- FINDLAY. « Archives de Médecine des enfants » N. 15, 1919. (Rec. « Gazzetta degli Ospedali e Cliniche », 23 ottobre 1919.
- FROMENT et GARDÈRE. Société médicale des hôpitaux. Rec. « La Presse médicale », 11 février 1920.
- MORAX. *Les troubles oculaires dans l'encephalite létargique*. « Annales d'Oculistique », Juillet 1918.
- NETTER. *L'encephalite létargique épidémique*. « Paris Médical », 3 août 1918, « Presse Médicale », N 20, 1918.
- SAINTON. *Encephalite létargique*. Société médicale des hôpitaux, août 1918.
- TUCHER. *Epidemie encephalitis lethargica*. « Journal A. M. A. », 1919, 17 maggio.
- WILSON. *L'encefalite letargica in Inghilterra*. Rec. dalla « Riforma Medica », 1918, N. 30.

III.

Del potere assorbente del carbone e delle incompatibilità ad esso legate

per il dott. PIO BOSI, medico-chirurgo, Modena.

Il carbone in medicina è di uso antichissimo, tanto che si trova che la qualità vegetale veniva applicata in svariate forme morbose da Ippocrate, Galeno, Paolo d'Egina, Plinio, ecc.; però chi diede fama al rimedio fu il Belloc (1), che nel 1848 pubblicò i risultati delle sue osservazioni, secondo i quali esso era utile nelle alterazioni gastro-intestinali. Il Belloc si servì del carbone di pioppo che va tutt'ora in commercio sotto il nome di lui, che per il primo seppe trovare la applicazione più vantaggiosa del farmaco.

In seguito alle osservazioni del Belloc l'uso del carbone si diffuse assai, e mentre da un lato il carbone vegetale venne adoperato per via interna sotto il nome di magnesia nera per combattere altre manifestazioni morbose quali il meteorismo, le diarree ribelli, le coliche, il ptialismo nervoso, ecc., il carbone animale dall'altro venne usato soprattutto come decolorante e come neutralizzante le sostanze venefiche introdotte nell'organismo.

Però anche il carbone animale ebbe le sue applicazioni nella terapia generale, in quanto che è noto come Weise (2) lo abbia adottato e raccomandato nella cura dei tumori delle ghiandole. L'uso di esso però ebbe speciale importanza nella cura degli avvelenamenti e le sue applicazioni in questo campo incominciarono dopochè nel 1822 il Payer (3) osservò che esso aveva la proprietà di sottrarre dalle loro soluzioni i sali alcalini, e nel 1845 lo Chevalier (4) provò che esso tratteneva ancora gli ossidi ed i sali dei metalli pesanti.

Il Garrod (5) poi lo consigliò nell'avvelenamento da solanacee, il Bertrand (6) in quelli da arsenico e da rame, Hedland (7), Eulemburg e Wohl (8), Warrington (9) ed Orosi (10) lo indicarono ancora in quelli da aconito, da fosforo e da iodio. Ma in seguito l'efficacia di questo farmaco come contravveleno apparve nella pratica inferiore a quella di altre sostanze, tanto che esso fu completamente abbandonato.

Solo ai giorni nostri però, in seguito agli studi del Sabbatani (11), è stata sperimentalmente delimitata l'azione antidotica del carbone animale, e a mezzo della stricnina questo autore ha potuto vedere come l'efficacia del carbone, sì notevole quando esso venga somministrato assieme al veleno o subito dopo, in modo da annullarne completamente l'azione, si perde del tutto allorquando esso venga introdotto nell'organismo ad una certa distanza dall'alcaloide.

Le esperienze del Sabbatani furono fatte su conigli e cani e da esse risulta che il carbone impedisce l'assorbimento della stricnina da parte dell'organismo, quando venga a trovarsi a contatto di essa nel tubo digerente in quantità di almeno 80 volte superiore.

Il meccanismo secondo il quale il carbone agisce, risiede nelle energie di superficie; si tratta cioè di un fatto di assorbimento superficiale che assume una notevole intensità, dato che per le anfrattuosità delle particelle di carbone, la superficie risulta vastissima,

per cui l'alcaloide a contatto col carbone può venire tenacemente fissato e portato direttamente fuori dall'organismo con le feci ; ma devesi però ritenere che per la presenza nel tubo gastro-enterico di molte altre sostanze capaci di essere assorbite, quando il carbone entra nel tubo digerente dopo la stricnina, le energie di superficie si esauriscono a spese di esse, prima di avere il contatto con la stricnina, la quale, somministrata in un tempo precedente, viene assorbita dal tubo intestinale con grande prontezza.

Lasciando a parte la possibilità già rilevata dal Sabbatani, che il carbone possa riuscire un buon antidoto in altri avvelenamenti, la intensa azione assorbente di esso, indubbiamente dimostrata, porta a pensare ad un inconveniente cui si potrebbe incorrere nella pratica, quando si somministrano unitamente al carbone certe sostanze medicamentose, il cui assorbimento può essere impedito o quando meno ostacolato al punto da non poterne più ottenere gli effetti benefici desiderati.

Così sarebbe completamente inutile somministrare ad esempio una dose terapeutica di un sale di stricnina o di qualsiasi altro alcaloide, mescolato a carbone il quale, per ottenere vantaggi curativi, deve essere sempre usato in forte quantità, ed è certo errore farmacologico l'uso contemporaneo dei fermenti digestivi, quali la pepsina, la papaina, la pancreatina, ecc. degli antisettici della serie aromatica o metallici col carbone vegetale che ha evidentemente lo stesso potere assorbente del carbone animale, potere sul quale è fondata l'azione terapeutica del farmaco, sì esterna che interna. E del fenomeno in parola troviamo un accenno nel libro del Chirone (12) « La scienza e l'arte del ricettare », laddove si dice che essendo dimostrata l'azione antidotica di questo farmaco sui sali metallici, « se si vuole la loro azione non debbono amministrarsi assieme col carbone ». Nella pratica corrente, se il carbone non viene propinato insieme ad alcaloidi o ai sali di essi, si associa però con droghe, quali la noce vomica, l'oppio, la bella-donna che agiscono per gli alcaloidi che contengono, e nessun dato sperimentale ha finora dimostrato che anche in questi casi non possa verificarsi l'inconveniente dianzi segnalato, tanto più che, effettuandosi bene nelle soluzioni acide l'estrazione dei principî attivi suddetti, questi possono venire liberati nella cavità gastrica, e trovarsi a contatto col carbone prima che il potere assorbente di esso sia stato esaurito.

Il problema appare quindi di evidente interesse pratico, e deve essere risoluto sia riguardo alle droghe, costituite da parti di piante polverizzate, sia per quelle che sono preparazioni galeniche di piante medicinali contenenti i principî attivi di esse, e che nella terapia corrente si suole somministrare assieme al carbone per ottenere gli effetti dell'uno e delle altre. Per l'appunto a ciò sono rivolte le esperienze che seguono.

Ricerche personali.

Ho sperimentato col comune carbone di Belloc che si trova in commercio.

Fra le droghe che si usano associate al carbone, ho creduto opportuno di scegliere per le mie esperienze la polvere di noce vomica e l'estratto secco di essa perchè sotto l'una e l'altra di queste forme in generale si somministrano tutte, ed anche perchè la noce vomica, per i principî attivi che contiene, si presta bene allo studio dando avvelenamenti caratteristici e costanti.

A complemento ho aggiunto una serie di ricerche con la tintura alcoolica.

Come animali ho usato i conigli, ed ho sperimentato su di essi coi comuni prodotti

del commercio di questi avendo però acquistato al principio delle mie ricerche una quantità sufficiente per ultimarle.

Per quanto riguarda la tintura, la preparai io stesso dalla polvere di noce vomica seguendo le norme dettate dalla farmacopea ufficiale del Regno.

La somministrazione agli animali la feci sospendendo il medicamento in venticinque centimetri cubi di acqua distillata e introducendolo direttamente nella cavità gastrica per mezzo di una sonda. Preparando poi il miscuglio del medicamento col carbone ho sempre avuto cura di lasciarlo a sè per un po' di tempo prima di sospenderlo in acqua e di somministrarlo, per metterlo nelle condizioni della polvere preparata dal farmacista che non viene introdotta nell'organismo subito all'atto della sua preparazione.

Le esperienze le eseguii in tre tempi : dapprima sperimentai con la polvere di noce vomica, quindi con l'estratto secco, eppoi da ultimo con la tintura, ed avendo io preso in considerazione l'azione tossica perchè più adatta ad una dimostrazione sperimentale, ho sempre usato dosi fortemente velenose.

Per orientarmi in queste ricerche ho voluto al principio di ogni esperienza stabilire quale fosse per i conigli la dose minima letale, onde mettermi nelle condizioni più favorevoli per potere più facilmente osservare, se fosse esistita, una differenza di risultato fra le esperienze eseguite col solo prodotto di noce vomica a quella fatta con la stessa dose del medesimo medicamento unita al carbone.

Prima serie di esperienze (polvere di noce vomica e carbone).

Come ricerca di orientamento presi dapprima quattro animali (Esp. I dell'elenco delle esperienze) ; a due di essi somministrai la sola polvere di noce vomica in ragione di 50 centigrammi per ogni chilogrammo, mentre gli altri due li trattai con una equivalente dose di noce vomica mescolandola però ad una quantità di carbone che era in ragione di 150 centigrammi per ogni chilogrammo di peso.

Come risultato ottenni che mentre morirono entrambi gli animali trattati anche con carbone, ne morì uno solo di quelli trattati con la sola noce vomica; quello che sopravvisse presentò solamente un leggiero accesso da avvelenamento-stricnico.

Qualificando per una delle eccezioni che spesso si verificano la sopravvivenza di uno su quattro degli animali trattati credetti opportuno diminuire la dose della noce vomica, e la portai da 50 centigrammi a 30. (Esp. II dell'elenco). Riguardo alla quantità di carbone da mescolare ad essa presi a seguire i consigli del Sabbatani, somministrandolo in dose tale che fosse superiore di 80 volte alla quantità degli alcaloidi contenuti nella noce vomica somministrata, quantità che calcolai sempre in base alla media segnata nei trattati e che è circa in ragione del 2,5 %.

Ma anche in questa seconda esperienza non ottenni un buon risultato : i due animali trattati morirono, e per quanto quello trattato anche con carbone avesse presentato dei fenomeni di avvelenamento meno gravi di quelli osservati nell'altro, tuttavia cessò di vivere in un tempo sensibilmente più breve.

Nella III esperienza, pur mantenendo la stessa proporzione per il carbone, diminuì la dose della noce vomica portandola a 20 centigrammi per chilogrammo. Trattai due

animali ; entrambi morirono e mentre quello cui era stata somministrata la sola polvere di noce vomica morì in 20 minuti primi presentando un accesso non tanto violento, l'altro trattato con noce vomica e carbone Belloc morì in 10 minuti presentando un accesso violento.

Diminui ancora la dose della noce vomica portandola a centigrammi 15 per chilogrammo mantenendo sempre per il carbone una dose superiore di 80 volte al contenuto in alcaloidi della noce vomica (Esp. IV dell'elenco). Di quattro animali trattati uno soltanto morì durante il trattamento, certamente però per una causa estranea al medicamento ; gli altri tre vissero presentando solamente leggieri e brevissimi accessi. Evidentemente la dose di 15 centigrammi per chilogrammo era al disotto della minima letale-perciò la portai a 18 (Esp. V.).

Trattai così due animali : il primo trattato con la sola noce vomica non presentò alcun disturbo, il secondo trattato anche con carbone, presentò una leggiero accesso che superò facilmente. Riportai allora di nuovo a centigrammi 20 la dose della noce vomica ritenendola come la minima letale.

Così trattai due animali (Esp. VI dell'elenco). Il primo di essi trattato con la sola noce vomica morì in preda ad un accesso violento, il secondo visse superando un accesso leggiero.

In seguito a questo risultato volli aumentare la quantità del carbone somministrandolo in dosi tali che superasse di 160 volte la quantità degli alcaloidi contenuti nella droga (Esp. VII dell'elenco); di 4 animali sottoposti all'esperimento osservai che i due trattati anche con carbone presentarono dei fenomeni più lievi, in quanto che l'uno non presentò alcun disturbo e l'altro morì in un tempo rispettivamente più lungo.

Aumentai ancora la quantità del carbone portandola ad una dose superiore di 320 volte al contenuto in alcaloidi della noce vomica (Esp. VIII dell'elenco), e nei 4 animali così trattati non osservai grandi differenze nei fenomeni che presentarono.

Volli ancora aumentare la dose del carbone e la portai a 500 volte la quantità degli alcaloidi (Esp. IX). Così esperimentai su 4 animali, ma anche qui fra gli animali trattati con noce vomica pura e quelli a cui fu somministrato unicamente il carbone, non si osservò differenza apprezzabile nei fenomeni tossici.

Tavola riassuntiva della prima serie di ricerche (Polvere di noce vomica e carbone).

Espe- rienza	Animale	Numero	Peso in Kgr.	Miscela somministrata formata di cm 25 di H. O e		Noce vomica sommministrata per Kg.	Carbone sommministrato per Kg.	Alcaloidi contenuti nella noce vomica sommministrata (1)	Alcaloidi sommministrati per Kg.	Carbone sommministrato per ogni mg. di alcaloidi	Osservazioni
				noce vomica	carbone						
1 ^a	a	1	2.110	105.50	..	50	..	26.25	12.50	..	vive; presentò un leggero accesso.
		2	2.010	100.50	301.44	50	150.00	25.12	12.50	120	muore in 45'; accesso violento.
	b	3	1.750	87.50	..	50	..	21.77	12.50	..	id. 10'; id. id.
		4	2.000	100.00	300.00	50	150.00	25.00	12.50	120	id. 15'; id. id.
2 ^a		5	1.830	54.90	..	30	..	13.73	7.50	..	id. 23'; id. id.
		6	1.850	55.50	111.06	30	64.00	13.87	7.50	80	id. 20'; id. leggero.
3 ^a		7	2.120	42.40	..	20	..	10.50	4.95	..	id. 20'; id. id.
		8	1.650	33.00	66.00	20	40.00	8.25	4.95	80	id. 10'; id. violento.
4 ^a	a	9	2.100	31.50	..	15	..	7.87	3.74	..	vive; presentò un leggero accesso.
		10	2.185	32.77	66.32	15	30.00	8.29	3.74	80	muore durante il trattamento.
5 ^a	b	11	2.000	30.00	..	15	..	7.50	3.74	..	vive; presentò un leggero accesso.
		12	1.620	22.50	44.96	15	30.00	5.62	3.74	80	id. id. id. id.
		13	2.195	39.51	..	18	..	9.87	4.50	..	id. non presentò alcun disturbo.
		14	2.550	45.90	91.76	18	36.00	11.47	4.50	80	id. presentò un leggero accesso.

(1) La quantità degli alcaloidi è calcolata in base alla percentuale media.

Segue **Tavola riassuntiva della prima serie di ricerche** (Polvere di noce vomica e carbone).

Espe- rienza	Animale	Numero	Peso in Kgr.	Miscela somministrata formata di cm ³ 25 di H ₂ O e		Noce vomica sommministrata per Kg.	Carbone sommministrato per Kg.	Alcaloidi contenuti nella noce vomica sommministrata (1)	Alcaloidi sommministrati per Kg.	Carbone sommministrato per ogni mg. di alcaloidi	Osservazioni
				noce vomica	carbone						
6 ^a	coniglio	15	2.295	44.90	..	20	..	11.22	4.95	..	muore in 17'; accesso violento.
	id.	16	1.970	39.40	78.80	20	40.00	9.85	4.95	80	vive; presentò un leggero accesso.
7 ^a	id.	17	1.470	29.40	..	20	..	7.35	4.95	..	id. id. id.
	id.	18	1.490	29.80	119.20	20	80.00	7.45	4.95	160	id. non presentò alcun disturbo.
b	id.	19	1.480	29.60	..	20	..	7.40	4.95	..	muore in 20'; accesso violento.
	id.	20	1.630	32.60	127.20	20	80.00	7.95	4.95	160	id. 23'; id.
8 ^a	id.	21	1.870	37.40	..	20	..	9.35	4.95	..	vive; presentò un leggero accesso.
	id.	22	1.735	34.70	277.44	20	160.00	8.67	4.95	320	id. non presentò alcun disturbo.
b	id.	23	1.900	38.00	..	20	..	9.50	4.95	..	muore in 15'; accesso violento.
	id.	24	1.875	37.50	300.00	20	160.00	9.37	4.95	320	id. 15'; id.
9 ^a	id.	25	1.950	39.00	..	20	..	9.75	4.95	..	id. 12'; id.
	id.	26	1.540	30.80	385.00	20	250.00	7.70	4.95	500	vive; presentò accesso violento.
b	id.	27	1.830	36.60	..	20	..	9.15	4.95	..	id. id. id.
	id.	28	1.890	37.80	472.50	20	250.00	9.45	4.95	500	id. id. id.

(1) La quantità degli alcaloidi è calcolata in base alla percentuale media.

* * *

Seconda serie di esperienze (estratto secco di noce vomica e carbone).

Nella seconda serie di ricerche ho trattato gli animali con estratto secco di noce vomica. Non sono però riuscito a trovare un estratto perfetto, che nel suo contenuto in alcaloidi rispondesse alla media dei trattati; perciò ho dovuto dapprima stabilire quale fosse la dose necessaria di questo estratto per ottenere fenomeni identici a quelli riscontrati con la dose minima letale di polvere di noce vomica. Ed ho incominciato somministrando l'estratto secco in ragione di centigrammi 10 per chilogrammo, mentre nelle esperienze di confronto ho unito a questa dose il carbone nella proporzione di 80 centigrammi per chilogrammo (Esp. I). Di 4 animali trattati, nessuno diede segno di avvelenamento; evidentemente la dose dell'estratto somministrata era troppo leggiera.

Nella seconda esperienza aumentai tale dose portandola a 20 centigrammi, ed aumentai pure quella del carbone somministrandolo in ragione di 160 centigrammi per chilogrammo.

Sperimentai così su 4 animali; uno solo, ed era uno di quelli trattati col solo estratto, presentò un leggero accesso; gli altri non diedero alcuna reazione. Aumentai ancora la dose dell'estratto portandola a 30 centigrammi (Esp. III); il carbone lo somministrai nella stessa proporzione che nella esperienza precedente. Trattai così 10 animali dei quali 5 con solo estratto, e 5 anche con carbone.

Come risultato ottenni che mentre fra i primi, 4 diedero segni gravissimi di avvelenamento ed uno morì, dei secondi nessuno ebbe il minimo disturbo.

Provai ancora ad aumentare la dose dell'estratto somministrandolo in ragione di 40 centigrammi, sempre lasciando fissa la dose del carbone (Esp. IV), e vidi che di 4 animali così trattati, i due cui fu somministrato il solo estratto, morirono in breve tempo in preda ad un accesso violento, mentre gli altri due trattati anche con carbone non diedero il minimo segno di avvelenamento.

* * *

Terza serie di esperienze (tintura di noce vomica e carbone).

Nella terza serie di ricerche trattai gli animali con tintura di noce vomica preparata da me stesso secondo le norme dettate dalla farmacopea ufficiale del Regno.

Ne somministrai un centimetro cubico per chilogrammo e vidi tosto che tale dose era la minima letale, osservando gli stessi fenomeni ottenuti nelle altre esperienze.

Anche qui il carbone lo somministrai in ragione del peso dell'animale attenendomi alla dose di 160 centigrammi per ogni chilogrammo.

In queste condizioni ho fatto per cinque volte l'esperimento e facendo astrazione dal primo nel quale ebbi che il coniglio cui somministrai la sola tintura morì durante il trattamento, gli altri quattro diedero un risultato matematicamente costante. Mentre gli animali trattati con la sola tintura presentarono sintomi gravi di avvelenamento, e quasi tutti morirono in preda ad accessi violenti, nessuno di quelli trattati contemporaneamente col carbone diede segno del minimo disturbo.

Tavola riassuntiva della seconda serie di ricerche (Estratto secco di noce vomica e carbone).

Esperienza	Animale	Numero	Peso in Kgr.	Miscela somministrata di cm ³ 25 di H ₂ O e		Estratto somministrato per Kg.	Carbone somministrato per Kg.	Osservazioni
				estratto	carbone			
1 ^a	<i>a</i>	1	1.870	18.70	..	10	..	vive; non presentò alcun disturbo.
		2	2.510	25.10	200	10	80	id.
	<i>b</i>	3	2.630	26.30	..	10	..	id.
		4	1.800	18.00	144	10	80	id.
2 ^a	<i>a</i>	5	2.120	42.40	..	20	..	id. presentò un leggero accesso.
		6	2.420	48.40	387	20	160	id. non presentò alcun disturbo.
	<i>b</i>	7	2.450	49.00	..	20	..	id.
		8	1.700	34.00	272	20	160	id.
3 ^a	<i>a</i>	9	2.650	79.50	..	30	..	id. presentò un accesso violento.
		10	2.328	69.84	372	30	160	id. non presentò alcun disturbo.
	<i>b</i>	11	2.513	75.39	..	30	..	id. presentò un accesso violento.
		12	2.213	66.39	354	30	160	id. non presentò alcun disturbo.
4 ^a	<i>c</i>	13	1.685	50.55	..	30	..	id. presentò un accesso violento.
		14	1.700	51.00	279	30	160	id. non presentò alcun disturbo.
	<i>d</i>	15	2.088	62.64	..	30	..	muore; accesso violento.
		16	1.493	54.79	238	30	160	vive; non presentò alcun disturbo.
5 ^a	<i>e</i>	17	2.258	67.74	..	30	..	id. presentò un accesso violento.
		18	1.738	52.14	285	30	160	id. non presentò alcun disturbo.
	<i>a</i>	19	2.100	84.00	..	40	..	muore; accesso violento.
		20	1.950	78.00	312	40	160	vive; non presentò alcun disturbo.
6 ^a	<i>b</i>	21	1.830	73.20	..	40	..	muore; accesso violento.
		22	2.150	86.00	344	40	160	vive; non presentò alcun disturbo.

Tavola riassuntiva della terza serie di ricerche (Tintura di noce vomica e carbone).

Esperienza	Animale	Numero	Peso in Kg.	Miscela somministrata formata di cm ³ 25 di H ₂ O e		Tintura somministrata per Kg.	Carbone somministrato per Kg.	Osservazioni
				tintura — c.c.	carbone — centigrammi			
1 ^a	<i>a</i>	1	2.771	2.77	..	1	..	muore durante il trattamento.
		2	2.391	2.39	372	1	160	vive; non presentò alcun disturbo.
<i>b</i>		3	1.926	1.92	..	1	..	id. presentò un accesso violento.
		4	2.126	2.12	340	1	160	id. non presentò alcun disturbo.
<i>c</i>		5	1.800	1.80	..	1	..	muore; accesso violento.
		6	1.800	1.80	294	1	160	vive; non presentò alcun disturbo.
<i>d</i>		7	2.563	2.56	..	1	..	muore; accesso violento.
		8	2.550	2.55	408	1	160	vive; non presentò alcun disturbo.
<i>e</i>		9	2.300	2.30	..	1	..	muore; accesso violento.
		10	1.950	1.95	312	1	160	vive; non presentò alcun disturbo.

Conclusione.

A niuno può sfuggire l'interesse farmacologico e terapeutico delle suesposte esperienze il cui risultato ci indica quali sono le forme medicamentose contenenti alcaloidi che si possono somministrare assieme al carbone, senza che la loro azione ne venga ostacolata, e quali invece debbonsi assolutamente prescrivere a parte, essendo il carbone capace di impedire il completo assorbimento dei principî attivi da parte dell'organismo ed annullarne così gli effetti terapeutici.

Quando si somministra la noce vomica sotto forma di polvere dei semi, la stricnina non può venire asportata dal carbone spontaneamente fuori dell'organismo, nonostante un contatto prolungato, ne può fissarla allorchè dai suoi legami naturali viene liberata dalla droga nel tubo gastro-enterico, e ciò molto probabilmente perchè il lavoro d'estrazione è più lento di quello che non sia l'esaurirsi delle energie di superficie del carbone, il quale in questo caso non ha influenza neppure se viene somministrato in dosi altissime.

Quando invece l'alcaloide, sebbene non purificato, si somministra assieme al carbone, asportato dalla droga e cioè nell'estratto secco di essa non si osserva sull'animale da esperimento alcun fenomeno della sua azione caratteristica e con le dosi superiori alla minima letale, la morte è costantemente impedita assieme a qualunque manifestazione tossica, e ciò anche con dosi di carbone di molte inferiori a quelle che si somministrano in terapia proporzionatamente alla quantità dell'estratto.

Si può quindi concludere che :

1° L'uso del carbone associato alla polvere di noce vomica non presenta alcuna incompatibilità e qualora sia indicato da esigenze terapeutiche, è raccomandabile.

2° Non è invece razionale la somministrazione contemporanea del carbone con l'estratto secco di noce vomica, venendo in questo modo completamente frustrata l'azione di quest'ultimo ;

3° Le ricerche complementari eseguite con la tintura dimostrano il ripetersi del fenomeno suddetto.

*
* *
*

Queste conclusioni che in base alle esperienze eseguite sono ristrette alle forme medicamentose della noce vomica, possono probabilmente estendersi a tutte le droghe che agiscono per gli alcaloidi che contengono ; così alla polvere di Belladonna e alle forme galeniche che da essa si ottengono, all'estratto di papaver somniferum, ecc.

Ed ancora forse a quelle che agiscono per i loro glucosidi, quali la polvere e l'estratto di rabarbaro, la polvere di gialappa, la resina di scammonia, ecc. di cui può essere indicato l'uso assieme al carbone ; per questi ultimi però, onde concludere in questo senso, sono necessarie speciali ricerche.

Alla cara memoria del compianto prof. Carlo Gazzetti che mi consigliò queste ricerche dedico questa nota quale reverente omaggio.

Dott. PRO BOSI.

BIBLIOGRAFIA.

- (1) BELLOC. « Journal de médecine de Bordeaux » 1848.
- (2) WEISE. Citato dal Folchi Iac: *Materiae Medicae Compendium*, (Roma, 1833, vol. II, pag. 36).
- (3) PAYER. Citato dal Simon: *Il carbone in terapia*, Morgagni, anno 56°, parte II, n. 46, 14 agosto 1914.
- (4) CHEVALIER A. *Des effets du mélange du charbon et du vert-de-gris pris à l'intérieur*. Annales d'Hyg. publ. et de médéc. lég., janvier 1857.
- (5) GARROD B. *On purified animal charcoal as an antidote to all vegetable and some mineral poisons*. Transaction of the Med. Soc. of London 1846.
- (6) BERTRAND. Citato dal Simon. *Il carbone in terapia*. Il Morgagni, anno 56, parte II, n. 46, 14 agosto 1914.
- (7) HEDLAND F. W. *On poisoning by aconite root*. Medical Soc. of London, Lancet 1856, pag. 314. *On poisoning by the root of aconitum Napellus* (Ibidem 29 marzo 1856).
- (8) EULEMBURG WOKL. Citato dal Simon: *La scienza e l'arte del ricettare*, pag. 173, Napoli Tip. Ferrante 1877.
- (9) WARRINGTON. Citato dal Simon: *Il carbone in terapia*. Il Morgagni, anno 56, parte II, n. 46, 14 agosto 1914.
- (10) OROSI G. *Farmacologia teorica e pratica, o Farmacopea Italiana*. Livorno 1855, parte III, pag. 1186-1189.
- (11) SABBATANI. *Il carbone animale come antidoto della stricnina*, Bollettino delle scienze Mediche, organo delle della Società Medico Chirurgica e della Scuola Medica di Bologna, anno 80°, serie 8ª, volume 9°, 1909.
- (12) CHIRONE V. *La scienza e l'arte del ricettare*. Napoli Tip. Ferrante 1877.

Diritti di proprietà riservati. — L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

SOMMARIO:

- I. A. Fagioli. - *Contributo allo studio degli itteri emolitici secondari.* — II. L. Lenaz. - *Sulla patogenesi dei cosiddetti itteri emolitici.* — III. F. Schiassi. - *L'autoanafilassi a frigore nell'emoglobinuria parossistica.*

I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI CATANIA
diretto dal prof. MAURIZIO ASCOLI

Contributo allo studio degli itteri emolitici secondari

per il dott. ANTONIO FAGIUOLI, ass. e lib. docente.

L'ittero emolitico, individualità nosologica sceverata da circa un ventennio, rappresenta ancor oggi uno dei capitoli di patologia più studiati e più discussi. Il largo fervore di ricerche e le molteplici osservazioni cliniche che seguirono ai classici lavori di Hayen (1898) e di Minkowski (1900), contribuirono a precisare i segni caratteristici del processo morboso e valsero a differenziarlo nettamente da altre forme con le quali prima veniva confuso; se però la sindrome clinica ed i reperti anatomo-patologici si possono considerare sufficientemente chiariti, lacune e incertezze regnano tuttora in rapporto all'etiologia e alla patogenesi del morbo.

Nel gruppo degli itteri emolitici, due tipi vennero distinti ciascuno contrassegnato da note speciali: l'ittero emolitico congenito o familiare (tipo Minkowski-Chauffard) e l'ittero emolitico acquisito (tipo Hayem-Widal). La forma congenita, evidente fin dalla nascita o dalla prima infanzia, sarebbe caratterizzata da spiccata itterizia, da modica anemia, da considerevole splenomegalia, e presenterebbe decorso mite ed uniforme; nella forma acquisita per contro, ittero leggero, lieve tumore di milza, profonda anemia, grave il decorso con frequenti crisi di esaltamento nel processo emolitico. E le note differenziali non si limiterebbero ai segni clinici ora cennati, ma si estenderebbero anche ai reperti ematologici: fragilità globulare spiccata nelle forme congenite, auto-agglutinazione delle emazie nelle acquisite; in queste ultime poi la guarigione a seguito della splenectomia.

Mentre qualche studioso dell'argomento considera tuttora le due varietà di ittero nettamente distinte quasi fossero malattie diverse e per l'epoca di sviluppo, e per la sintomatologia e per il complessivo decorso, altri per contro non vedono diversità sostanziali, mancando fra i due tipi descritti note differenziali

di valore assoluto (1); chè anzi i segni riferiti come propri di ciascun tipo morboso, non sono esclusivi e caratteristici per l'una o l'altra forma di ittero, ma si trovano invece confusi nelle due varietà, e se differenze esistono queste sono unicamente quantitative. Nemmeno il criterio dell'epoca diversa nella comparsa della manifestazione itterica, rappresenta un fondato elemento di differenziazione fra forme congenite ed acquisite, poichè il processo morboso in tutti i casi può risentire di una influenza ereditaria le cui conseguenze patologiche, o si estrinsecano già fin dalla nascita o piuttosto in epoca tardiva ed in rapporto eventualmente con altri fattori che possono favorirne lo sviluppo. Le recenti osservazioni del Ceconi mettono in luce inoltre un fatto nuovo di grande importanza nella quistione che cioè l'ittero non è sintoma costante e non può quindi esprimere come generalmente si riteneva l'inizio della malattia: la forma morbosa potrebbe pertanto decorrere dalla prima età o dalla nascita con tutti i suoi segni fatta eccezione per l'ittero, la cui comparsa sarebbe in questi casi tardiva o mancherebbe talora completamente.

Anche i più recenti esempi di ittero emolitico illustrati dal Ceconi (2) e dalla sua scuola, dimostrano come una netta distinzione fra le due forme descritte, non abbia ragione di esistere, ma sia piuttosto logico fondere le due varietà, essenzialmente identiche nella sintomatologia, in un unico gruppo.

Ma il Ceconi è andato ancora più innanzi in questa via: identificando gli itteri emolitici con la splenomegalia emolitica (che il Banti (3) fin dal 1911 individualizzava come entità morbosa a sè staccandola dalla famiglia spleno-emolitica), sostituisce la denominazione finora usata di ittero emolitico cronico con quella di splenomegalia emolitica, che non può offrire contrasti con la sintomatologia e meglio risponde all'odierno orientamento patogenetico, già propugnato dal Banti e da molti accettato. Lo stesso Banti, del resto, colpito dalle grandi rassomiglianze fra i due tipi morbosi, ribadiva le difficoltà di una esatta sistematizzazione in specie distinte del gruppo fondamentale spleno-emolitico, per la mancanza di criteri discriminativi sicuri.

È realmente differenziabile dagli itteri emolitici la splenomegalia emolitica del Banti? Invero i caratteri differenziali, ai quali accenna anche recentemente il Castaldi (4), appaiono lievi ed incostanti, mentre invece le nuove osservazioni maggiormente avvalorano gli stretti rapporti di parentela intercedenti fra le due affezioni.

Si giunge così, mantenendosi nelle prospettive dischiuse dal Banti, per concorde orientamento a considerare le due sindromi, anzichè entità nosologiche distinte e separate, come varietà o forme cliniche di un unico processo morboso; allo stesso titolo che unicamente forme cliniche dell'ittero emolitico cronico, rappresentano la varietà congenita ed acquisita.

(1) CAVAZZA. *Gli itteri emolitici*. Soc. ed. libr., 1911.

(2) CECONI. « Clin. med. ital. », 1914.

Id. « Policlinico », Sez. med., aprile 1919.

SISTO. « Policlinico », Sez. med., settembre 1915.

BIFFIS. « Rif. med. », nn. 1-2-3-4, 1915.

(3) BANTI. « Pathologica », n. 70, 1911.

Id. « Lo Sperimentale », 1912.

(4) CASTALDI. « Riv. crit. di Clin. med. », N.º 27-28, 1919.

**

Accanto agli itteri emolitici, detti primitivi o criptogenetici, perchè oscuri nella loro eziologia, esiste un altro gruppo di itteri emolitici, che pure offrendo con i primi analogia di sintomi e talora identità di reperti sono però l'espressione di un movente etiologico ben definito e compaiono spesso durante il decorso od a seguito di processi morbosi diversi di cui rappresentano talora complicazioni gravi ed importanti. Di alcune di queste forme di itteri, che vanno col nome di secondari in quanto ci è nota la causa che li determina, riferirò ora brevemente sulla scorta di casi clinici capitati alla mia osservazione.

È noto come molteplici siano le cause capaci di determinare un ittero di natura emolitica. Ricordo fra gli agenti fisici, le ipertermie, le scariche elettriche e soprattutto l'azione del freddo. Tra gli agenti chimici il cloroformio, il cloralio, il chinino, la lattofenina, il piombo, il clorato di potassio, ecc., ecc.; un posto importante in questo gruppo spetta anche all'acido picrico, del quale come è noto, fu fatto un certo uso durante la guerra a scopo di simulazione. Nel novero degli itteri emolitici da cause tossiche di natura chimica, vanno inoltre comprese quelle forme che abbiamo visto insorgere in militari colpiti da gas asfissianti. Un esempio tipico ho avuto l'opportunità di osservare (luglio 1916) nell'Ospedale da campo da me diretto.

Un soldato colpito nella notte da gas asfissianti viene ricoverato dopo qualche ora in condizioni piuttosto gravi (dispnea intensa, tosse violenta a tipo convulsivo, polso piccolo frequente con qualche aritmia). L'indomani compare diffusa alla cute e alle mucose una colorazione giallastra più intensa e bene evidente alle congiuntive. Il fegato si presenta leggermente ingrandito non dolente, la milza appena palpabile. Non prurito, polso frequente, alvo regolare, feci sempre colorate.

All'esame delle urine non pigmenti biliari ma evidentissima la reazione dell'urobilina; il numero dei globuli rossi per mm.³ è di 3,100,000, dei globuli bianchi 6700; in strisci di sangue numerosi poichilociti e policromatofili, discreto numero di emazie granulo-filamentose. Formula leucocitaria: linfociti 18 %, polinucleari neutrofili 73 %, grossi mononucleari 3.5 %, eosinofili 2 %, forme di passaggio 3.5 %.

Dati gli scarsi mezzi a mia disposizione non potei compiere altre ricerche. Dopo alcuni giorni l'infermo migliora considerevolmente nello stato generale, si attenuano i disturbi all'apparato respiratorio, la colorazione itterica diminuisce a poco a poco di intensità e scompare; rimangono ancora evidenti per qualche giorno tracce di urobilina nelle urine; all'esame del sangue rari policromatofili, qualche globulo rosso nucleato, non emazie granulo-filamentose.

Un altro esempio del tutto simile a questo venne osservato e descritto dal mio maestro (1). Si trattava anche in quel caso di una forma piuttosto grave di avvelenamento da gas asfissianti che si distingueva però sin dall'inizio pel pallore della cute e delle mucose. In terza giornata comparve dapprima alle

(1) MAURIZIO ASCOLI. *Note cliniche sull'avvelenamento da gas asfissianti.* » Rivista Osped., n. 23-24, 1916.

congiuntive, poi alla cute specialmente del volto e del torace una spiccata colorazione giallastra. Il paziente non accusava alcun speciale disturbo: non prurito, non dolore alla regione epatica, non vi era febbre, non bradicardia; alvo regolare, nessuna apprezzabile alterazione del fegato, milza leggermente aumentata di volume.

Nell'urina tracce di pigmenti biliari, costante e notevole presenza di urobilina; ipercromia delle feci. All'esame del sangue emometria 50-60 %; nei preparati numerosi globuli rossi policromatofili e in discreto numero emazie a sostanza granulo-filamentosa. Dopo circa dieci giorni, mentre le rimanenti manifestazioni miglioravano considerevolmente, la colorazione itterica andò pure gradatamente scomparendo e le urine tornarono normali; nel sangue le forme policromatofile e granulose scomparvero, la emoglobina salì all'80 %. Dopo un mese l'infermo era completamente ristabilito.

È fuor di dubbio che in questi casi, nonostante manchino i reperti di alcune ricerche importanti, i segni messi in rilievo depongono sufficientemente per la natura emolitica dell'ittero. Soltanto in uno però dei cinquecento pazienti ricoverati nello stesso giorno nel nostro Ospedale ci fu dato osservare la complicità morbosa; a spiegarne la comparsa avrebbero forse potuto giovare i risultati di speciali indagini ematologiche (che non vennero praticate per la mancanza dei mezzi adatti), e una accurata analisi anamnestica che nel mio paziente fu resa impossibile dallo speciale abito mentale dell'infermo.

I più importanti ed i meglio studiati fra gli itteri emolitici secondari, anche perchè relativamente frequenti nella pratica quotidiana, sono gli itteri prodotti da cause di natura infettiva e parassitaria. Appartengono a questo gruppo alcune forme itteriche che non di rado compaiono durante il decorso del processo pneumonico, l'ittero infettivo epidemico, di cui abbiamo fatto larga esperienza in zona di guerra, l'ittero in talune forme setticemiche, specie puerperali, in taluni processi morbosi a tipo esantematico (scarlattina, morbillo), nella infezione Eberthiana, nella sifilide nel periodo secondario, nell'anchilostomiasi, nell'anemia da botriocefalo, nella malaria.

Queste, sinora elencate, le più sicure e più frequenti forme di itteri emolitici secondari. Se in tutti i casi riconosciamo come base del meccanismo patogenetico una esagerata distruzione dei globuli rossi, non sempre siamo in grado di affermare con esattezza in qual modo e perchè questa esaltata emolisi si compia. Talora è soltanto l'azione diretta del veleno chimico o tossico o dello stesso germe che agisce sul globulo rosso provocandone la dissoluzione, analogamente a quanto si rileva in alcuni itteri sperimentali; in altri casi oltre a questa azione diretta, è necessario ammettere una labilità speciale nelle emazie colpite, sia insita originariamente nel globulo, sia prodotta da sostanze elaborate e secrete in copia maggiore da organi dell'economia (milza in primo luogo) per lo stimolo abnorme che i veleni vi apportano. Nè dobbiamo dimenticare che talvolta gli agenti infettivi possono ledere gli elementi funzionanti del fegato, diguisachè la sindrome itterica, oltre il fattore emolisi può riconoscere per causa alterazioni anatomiche del parenchima epatico.

Certo quando ulteriori ricerche e nuove osservazioni cliniche avranno meglio

approfondite le nostre conoscenze in proposito, altri itteri che si osservano durante il decorso di malattie infettive e parassitarie, finora variamente interpretati, si potranno sicuramente annoverare nel gruppo degli itteri emolitici secondari. Il loro numero infatti si è già arricchito, in epoca relativamente recente di una nuova forma di ittero che sopravviene talora durante il decorso di una infezione tubercolare: di questa rara complicanza morbosa mi occuperò ora in dettaglio sulla scorta di due casi che ebbi agio di seguire dal punto di vista clinico ed anatomo-patologico.

Allo Jona (1) spetta il merito di avere per primo studiato ed individualizzato l'ittero emolitico nella tubercolosi, precisandone la vera natura e sceverando questa sindrome itterica da altri itteri, sostenuti da cause diverse, che spesso si osservano in pazienti affetti da lesioni specifiche. I reperti dello Jona che descrisse complessivamente cinque casi di ittero emolitico tubercolare, trovarono conferme in successive osservazioni.

Landouzy, Gougerot e Salin (2) riferiscono un caso di anemia ed ittero urobilinurico in un infermo con tubercolosi polmonare in stadio di rammollimento. Un altro caso illustrano Sabrazès, Muratet e Mougneau (3), e in questo paziente la sindrome di anemia ed ittero emolitico, in atto da parecchi anni, venne aggravata dall'insorgenza del processo tubercolare. Bretschneider (4) descrive la comparsa di una forma ittero-emolitica in una donna con tubercolosi intestinale e delle glandole linfatiche. Altre osservazioni, sulle quali in seguito avremo occasione di ritornare, riferiscono Tremolière e Cain (5), Wegerle (6), Bernardi (7), Zamorani (8).

Questi gli esempi più noti di itteri emolitici complicanti una infezione tubercolare; pur ammettendo che qualche altro caso sia sfuggito alle mie indagini, le osservazioni finora descritte son sempre scarse e non tutte studiate completamente. Così ad es. gli autori francesi ci danno solo il quadro clinico del processo morboso e non i reperti anatomo-patologici, mentre quattro delle cinque osservazioni dello Jona, quella del Bernardi e della Zamorani poterono essere studiate soltanto dal punto di vista anatomo-istologico. Anche le importanti ricerche sul sangue, in due soli casi si possono dire veramente complete; negli altri o mancano o sono insufficienti.

CASO I. — G... L... di anni 17, casalinga da Catania.

Padre morto a 40 anni per tubercolosi polmonare. Inferma gracile sin dalla prima età, soffersse nell'infanzia di manifestazioni scrofolose: al lato destro del collo porta le tracce di operazioni subite. Le mestruazioni che iniziarono verso la fine del 13° anno si presentarono sempre irregolari per qualità, quantità ed

(1) JONA. « Riv. Veneta di scienze mediche », fasc. 12, 1909.

Id. « Policlinico », Sez. prat., n. 30, 1910.

Id. « Policlinico », Sez. med., fasc. 1°, 1913.

(2) LANDOUZY GOUGEROT e SALIN. « Presse méd. », n. 45, 1912.

(3) SABRAZÈS, MURATET, MOUGNEAU. « Gaz. hebd. de scien. m'd. de Bordeaux », n. 51, 1910.

(4) BRETSCHNEIDER. « Berl. Klin. Woch. », n. 50, 1911.

(5) TREMOLIÈRE e CAIN. Soc. méd. des hôp., gennaio 1913.

(6) WEGERLE. « Zeitsch. f. Pathol. », XV, 2, 1914.

(7) BERNARDI. Acc. scien. med. e nat., Ferrara; seduta 20 aprile 1916.

(8) ZAMORANI. « Riv. crit. Clin. med. », n°. 8, 9, 10, 1917.

epoca di ritorno. Durante i periodi invernali andava facilmente soggetta a catarri bronchiali che duravano 1, 2 mesi. Accusava sempre un senso di debolezza, quasi sempre tosse, frequenti dolori al torace e le varie cure a base di preparati ferruginosi (sia per bocca che per iniezioni) alle quali venne sottoposta, non valsero a mitigare i disturbi e a ridonarle le forze.

Nel gennaio del 1913 ammalò di una forma bronco-pneumonica; cessate dopo un mese le temperature febbrili, residuò tosse, accompagnata da escreato muco-purulento, spiccata anoressia, nausea, spesso vomito: deperimento progressivo. Durante la fase acuta del processo morboso comparve una colorazione giallastra diffusa a tutta la superficie cutanea che il medico attribuì a disturbi gastro-intestinali: l'inferma rammenta che in quel periodo le feci erano sempre di colorito normale e le urine scarse spesso intensamente colorate; col cessare della febbre anche l'ittero andò attenuandosi e dopo alcuni giorni scomparve. Qualche mese più tardi notò tracce di sangue nello sputo ed il medico, stabilita allora la diagnosi di tubercolosi polmonare, ne consigliò il ricovero in Sanatorio dove l'a. venne ammessa il 18 giugno 1913.

All'esame obiettivo: condizioni generali e di nutrizione notevolmente deperate, cute e mucose visibili pallide, micropoliadenia. Infiltrazione a tipo bronco-pneumonico diffusa al polmone destro, con segni cavitari in corrispondenza della regione sotto-clavicolare; bronco-alveolite al lobo superiore sinistro. Soffio sistolico sul focolaio della polmonare. Il fegato deborda di circa un dito trasverso dall'arco costale sull'emiclaveare; modico tumore di milza. Media delle temperature nelle ore pomeridiane: 38.2°; sputo gr. 60 *pro die*, peso del corpo kg. 43.600. Polso debole, ritmico, 94 per m'; respiro 26 per m'.

Dal soggiorno nell'ambiente sanatoriale l'ammalata non ritrae alcun beneficio che anzi il processo morboso mostra tendenza a diffondersi ed aggravarsi. Dopo circa due mesi di degenza, durante i quali non venne attuata alcuna cura medicamentosa, si manifesta una leggera tinta giallastra diffusa, ben visibile specie alle congiuntive, che va in pochi giorni gradatamente intensificandosi: le feci si presentano sempre ben colorate, talora più intensamente che di norma, le urine piuttosto scarse, di colorito giallo carico senza pigmenti biliari (Huppert-Salkowski), ma con spiccata reazione all'urobilina (Jaffè). Mai prurito, non turbe nervose, polso sempre ritmico e frequente (100-110 per m'). Per circa un mese la colorazione itterica rimane intensa, poi diminuisce gradatamente fino a scomparire del tutto (1° ottobre 1913); nell'urina non pigmenti biliari, scarsa quantità di urobilina. Sembra che ciò coincida con un miglioramento nello stato generale dell'inferma; ma il beneficio è di breve durata perchè dopo alcuni giorni (28 ottobre 1913) le sue condizioni si aggravano e l'ittero ricompare quasi subito intenso e generalizzato. Nell'urina abbondante l'urobilina; sempre assenti i pigmenti biliari; le feci sempre ben colorate. Il 20 dicembre l'ammalata viene a morte.

Le prime ricerche complete sul sangue della nostra paziente vennero eseguite qualche giorno dopo la comparsa dell'ittero e precisamente verso la fine di agosto. Ecco i reperti ottenuti:

Globuli rossi 2,600,000; globuli bianchi 7200; emoglobina (Fleischl) 55%; rapporto globulare 1:360; valore globulare 1.03. Formula leucocitaria: linfociti 13.8%; polinucleari neutrofili 81.2%; eosinofili 0.9%; grossi mononucleari 2.1%; forme di passaggio 2%. Resistenza globulare sul sangue *in toto* (metodo di Viola) R.³ 0.60 0.62; R.² 0.50; R.¹ 0.42; sulle emazie deplasmattizzate R.³ 0.62-0.64; R.² 0.52; R.¹ 0.42.

In preparati di sangue colorati col liquido di Giemsa le emazie si presentano pallide: si nota poichilocitosi, anisocitosi, evidente policromatofilia, rari normoblasti. Con la colorazione vitale (brillanteresylblau) numerosi globuli rossi a contenuto granulo-filamentoso (26% delle emazie totali).

Δ del siero - 0.52; presenza di bilirubina e urobilina nel siero.

Negativa la prova dell'autoagglutinazione delle emazie; autoemolisi negativa. Isoemolisi (cimentando il siero del malato con globuli rossi di sei pazienti, due dei quali affetti da tubercolosi polmonare), assente. Il siero di questi sei infermi non esplica azione emolitica sui globuli rossi del malato.

Prova di Landsteiner e Donath (senza e con aggiunta di complemento) negativa.

Reazione di Wassermann sempre negativa.

Le varie ricerche ripetute verso la metà di ottobre (quando la colorazione itterica era del tutto scomparsa) danno reperti pressochè analoghi a quelli ora esposti. Permangono le note di grave anemia; la resistenza globulare si conserva diminuita con valori identici a quelli prima riferiti; si nota soltanto una riduzione nel numero delle emazie granulo-filamentose che dal 26 % scendono al 7 %.

Ripetute le diverse indagini nel periodo terminale (allo inizio del dicembre) quando l'ittero ritornò intenso e diffuso, non apprezzammo diversità nei risultati. Solo le emazie granulo-filamentose aumentarono e nell'ultimo esame praticato (15 dicembre) raggiunsero il 40 % sulle emazie totali.

L'autopsia praticata 20 ore dopo la morte, dà il seguente reperto: cadavere discretamente conservato; grave denutrizione; colorazione itterica diffusa alla cute e alle mucose. Nulla degno di rilievo a carico delle meningi e del cervello.

Cuore piccolo; miocardio pallido, torbido-grasso; endocardio liscio; integro l'apparecchio valvolare; aorta e arteria polmonare ipoplasiche.

Polmoni: estese aderenze pleuriche diffuse a destra, tenaci specialmente all'apice; aderenze parziali in corrispondenza del lobo superiore sinistro. Il polmone destro si presenta infiltrato di noduli caseosi: caverna della grandezza di una grossa noce nel lobo superiore. A sinistra il lobo superiore e parte del lobo inferiore appaiono pure infiltrati e si nota qualche cavernula disseminata. I gangli peril ri di destra sono in caseosi quasi completa; a sinistra tumefatti, di consistenza molle, di colorito grigio rossastro.

Nulla al peritoneo che è liscio, lucente; pochi centimetri cubici di liquido sono raccolti nelle parti più declivi del cavo peritoneale.

Milza di volume alquanto superiore al normale (gr. 330), di consistenza piuttosto molle, con capsula liscia e tesa: al taglio il viscere appare congesto, con polpa abbondante di colorito rosso cupo e follicoli appena visibili.

Fegato aumentato di volume (gr. 1560), di consistenza pressochè normale; la capsula un po' ispessita è in qualche punto tenacemente aderente al diaframma: la superficie di taglio appare di colorito giallastro; vie biliari intraepatiche normali. Nella cistifellea scarsa quantità di bile fluida, di colorito normale; i dotti epatico, cistico e coledoco sono di calibro regolare, non distesi da bile. Papilla di Vater normale.

La mucosa *gastrica* presenta un leggiero stato catarrale; nulla degno di rilievo all'intestino che contiene scarse feci ben colorate.

Reni piuttosto piccoli, molli, con capsula ben svolgibile, superficie di taglio di aspetto torbido-grasso. Capsule surrenali normali per forma e grandezza, con sostanza corticale e midollare nettamente distinte. Midollo osseo (costale, femorale) di colorito rosso con qualche zolla di grasso.

Pancreas di aspetto normale. Nulla degno di rilievo agli organi genitali.

Esame istologico. — Pezzi dei vari organi vennero fissati in formolo, alcool, liquido di Zenker, di Muller, sublimato in soluzione satura, e colorati con ematossilina-eosina, coi liquidi di V. Gieson, Weigert, Unna-Pappenheim, col Sudan III°, con l'acido osmico; vennero pure praticate le reazioni del ferro.

Fegato. — Già a piccolo ingrandimento si osserva assenza completa di fatti cirrotici o di infiltrazione connettivale porto-biliare.

Le vie biliari, anche le intralobulari, non appaiono distese.

Mentre la parte centrale dei lobuli si presenta in genere ben conservata, si nota degenerazione grassa verso la periferia; la vena centrale del lobulo e i capillari intralobulari appaiono discretamente congesti.

Il fatto che subito risalta osservando a più forte ingrandimento è la abbondante inclusione di emazie nelle cellule di Kupfer, che spesso sporgono rigonfie nell'interno dei capillari.

Le emazie inglobate sono numerose (4-6 e anche più) e si presentano ora rigonfie, sformate, pallide, più raramente ben conservate; il nucleo della cellula che le contiene è spinto e schiacciato verso la periferia e talora non visibile. Il pigmento ferrico contenuto entro le cellule epatiche è abbondante e si presenta generalmente sotto forma di minutissimi granuli specie nelle cellule centrali del

lobulo. Le vie biliari intraepatiche appaiono normali e manca qualsiasi concrezione nel loro lume.

Milza. — La capsula si presenta un po' ispessita e così pure le trabecole che partendo dalla capsula si addentrano nell'organo.

La polpa appare notevolmente congesta, con follicoli abbondanti, alcuni di grandezza normale, altri più piccoli: gli elementi della polpa e dei follicoli sono generalmente ben conservati.

Si nota congestione dei seni che contengono in discreto numero globuli bianchi e globuli rossi in parte alterati nella forma e nel volume; le emazie generalmente ben colorate si presentano in alcuni tratti tumefatte e quasi sprovviste di emoglobina.

Le inclusioni di emazie nelle cellule della polpa sono piuttosto rare e i globuli rossi contenuti entro i macrofagi in numero di 2, 4, 6, si presentano per la massima parte sbiaditi. Non si notano inclusioni negli endoteli delle lacune e negli elementi dei follicoli. Il pigmento ferrico si trova distribuito quasi dovunque tranne che nei follicoli: si presenta sotto forma di blocchetti nel connettivo ispessito, di granuli minuti di colorito giallo-bruno nelle cellule della polpa e nei seni, ora libero, ora inglobato dai fagociti.

Reni. — Lieve ispessimento del connettivo interstiziale.

Capillari glomerulari congesti, endoteli, generalmente rigonfi e degenerati, talora desquamati. Gli epiteli dei tubuli contorti si presentano quasi dovunque in preda a degenerazione torbida con nucleo ora scomparso ora appena evidente; qualche emorragia nell'interno dei tubuli. Abbastanza ben conservato l'epitelio delle anse di Henle e dei tubi collettori. Non si notano inclusioni di emazie. Numerosi granuli di pigmento ferrico negli epiteli dei tubuli contorti, qualche blocchetto libero nel lume delle anse di Henle.

Midollo osseo. — Mielociti eosinofili abbondanti, in genere ben conservati; scarsi megacariociti. Linfociti in discreta quantità, non molto numerosi i polinucleari neutrofili. Scarsi normoblasti; qualche raro megaloblasta; numerosi anisociti e poichilociti. Si notano frequenti inclusioni di emazie entro grossi mielociti; talora si osservano grandi elementi, di probabile origine mielocitica, spesso sforniti di nucleo, liberi nelle lacune della polpa, contenenti sei, otto emazie ben conservate e colorate.

Pigmento ferrico scarso.

Pancreas. — Non si notano alterazioni degne di rilievo. Le cellule pancreatiche appaiono ovunque ben conservate; non aumento del connettivo interstiziale; non lesioni delle isole di Langerhans e dei dotti escretori.

Gangli linfatici. — I gangli dell'ilo presentano tipici focolai tubercolari caseosi. Gli altri gangli appaiono generalmente congesti con scarsi fatti di eritrofagocitosi; tracce di pigmento ferrico.

CASO II. — A... N..., impiegato di anni 22, da Catania. Nessun precedente ereditario degno di nota. All'età di 15 anni ammalò per una grave forma di pleurite essudativa destra della quale guarì dopo circa 3 mesi: gli residuò tosse accompagnata da scarso escreato mucoso, frequenti dolori toracici, un senso di debolezza generale che andava gradatamente accentuandosi, un grado spiccato di anemia che curò, per consiglio del medico, con iniezioni di arsenico e di ferro senza però ritrarne benefici apprezzabili. Nega lue e malattie veneree. All'età di 20 anni, e precisamente nel gennaio del 1914, venne colto da febbri elevate e dopo qualche giorno notò la comparsa di una tinta giallastra alla cute e alle mucose, che durò ben evidente per circa 2 mesi, mentre le temperature febbrili dopo pochi giorni scomparvero: ricorda che in quel periodo la tosse e l'escreato aumentarono, lo stato di debolezza si accentuò, comparvero profusi sudori specie durante la notte. Il processo febbrile e la manifestazione itterica vennero dal medico attribuiti a disturbi gastro-intestinali. Consigliato a cambiar clima, l'ammalato si recò a Palermo presso suoi parenti e fece una lunga cura di glicero-fosfati. A poco a poco andò riacquistando le forze e le condizioni generali lentamente migliorarono; la tosse però non lo abbandonò completamente, spesso avvertiva qualche rialzo termico nelle ore pomeridiane e di tanto in tanto notava una leggiera colorazione giallastra diffusa che durava non più di 5 o 6 giorni.

Tornato a Catania, per alcuni mesi si mantenne in discrete condizioni, tanto che potè riprendere in parte il suo lavoro. Anche in questo periodo però avvertiva spesso la comparsa di una tinta itterica alla cute non intensa e di breve durata: l'ammalato non ricorda altri particolari in proposito, poichè non dava importanza alcuna al fenomeno attribuendolo sempre a disturbi gastro-intestinali. Nell'aprile del 1914 comparvero temperature febbrili elevate specie nelle ore pomeridiane (38.6° , 38.8°), la tosse divenne insistente accompagnata da escreato muco-purulento, deperimento e dimagrimento rapido, debolezza estrema; dopo alcuni giorni ittero intenso diffuso. All'esame dell'escreato numerosi bacilli di Koch. Entra al Sanatorio il 28 maggio 1915.

Esame obiettivo. — Condizioni generali e di nutrizione notevolmente deperate, micropoliadenia; manifesta colorazione itterica alla cute e alle mucose. Peso del corpo kg. 47,300; temp. ser. 38.1 ; sputo *pro die* grammi 40; polso 92; resp. 26 per m^1 .

All'apparato respiratorio si nota infiltrazione a tipo bronco-pneumonico interessante il lobo superiore e medio di destra e il lobo superiore sinistro. Nulla degno di rilievo all'apparato circolatorio: toni cardiaci abbastanza validi, ritmici su tutti i focolai. Addome trattabile, indolente: il fegato deborda un dito trasverso dall'arco costale sull'emiclaveare. Ingrandimento dell'aia splenica alla percussione: si palpa il polo inferiore del viscere che appare aumentato di consistenza. Alvo diarroico, feci ipercromiche. Nelle urine tracce di pigmenti biliari (Gmelin) netta reazione all'urobilina (Jaffè). Le ricerche sul sangue, eseguite quattro giorni dopo il suo ingresso, danno i seguenti reperti:

Glob. rossi 2,200,000; glob. bianchi 7000; emoglobina (Fleischl) 45%; rapporto globulare 1:314; valore globulare 1; formula leucocitaria: linfociti 16%; polinucleari neutrofili 78.6%, eosinofili 2%; grossi mononucleari 1.9%; forme di passaggio 1.5%. Resistenza globulare, sul sangue *in to'o*: R_3 0.48-0.50; R_2 0.40-0.42; R_1 0.32-0.34; sulle emazie deplasmattizzate R_3 0.48; R_2 0.40-0.42; R_1 0.34.

Negli strisci di sangue colorati col liquido di Giemsa si osserva spiccata poichilocitosi, anisocitosi e policromatofilia, qualche globulo rosso nucleato, non megaloblasti. Le emazie granulo-filamentose (brillanteresylblau) raggiungono il 27% delle emazie totali.

Δ del siero - 0.54; nel siero bilirubina e urobilina.

Autoagglutinazione delle emazie negativa. Prove di auto ed isoemolisi negative. (Il siero del paziente venne cimentato con globuli rossi di un tubercoloso, di un cardiaco, di un nefritico). Le emazie dell'infermo non emolizzano a contatto con siero di altri soggetti sani e malati.

Prova di Landsteiner e Donath, senza o con aggiunta di complemento, negativa.

Reazione di Wassermann, negativa.

Le condizioni generali e locali dell'infermo dal giorno del suo ingresso andarono lentamente aggravandosi e la colorazione itterica della cute, con lievi oscillazioni nella sua intensità, rimase pressochè imm modificata. Le feci si presentarono sempre colorate e le urine con netta reazione urobilinica. Le ricerche sul sangue ripetute altre tre volte (verso la fine di giugno, in luglio e in agosto) diedero reperti del tutto analoghi a quelli sopra riferiti. Nella prima settimana di settembre l'infermo è colto da una grave emottisi: la fase emottica cessa dopo qualche giorno, ma lo stato generale si aggrava e il 28 settembre l'ammalato viene a morte. Nei cinque o sei giorni che precedettero il decesso, l'ittero si fece più intenso e negli esami praticati in questo periodo, si notò un aumento delle emazie granulo-filamentose che raggiunsero il 36%.

Glob. rossi 1,900,000; glob. bianchi 6100; emoglobina 40%; formula leucocitaria: linfociti 21%; polinucleari neutrofili 70.1%; eosinofili 1.9%; grossi mononucleari 2.7%; forme di passaggio 4.3%. Resistenza globulare in limiti normali R_2 0.38-0.40. Prove di auto ed isoemolisi negative. Feci ipercromiche, abbondante urobilina nelle urine.

L'autopsia, eseguita dopo 24 ore dal decesso, dà il seguente reperto:

Cadavere discretamente conservato; denutrizione spiccata; ittero universale abbastanza intenso.

La cavità cranica non viene aperta.

Nel cavo pericardico sono raccolti pochi cme. di liquido citrino, limpido; cuore piuttosto piccolo (gr. 170), flaccido, con miocardio torbido-grasso, endocardio liscio, valvole integre, aorta e polmonare normali.

Polmone: tenaci aderenze pleuriche bilaterali; infiltrazione diffusa di noduli caseosi in entrambi i polmoni; gangli peribronchiali tumefatti, taluno caseoso; piccola caverna in corrispondenza del lobo superiore sinistro.

Fegato leggermente aumentato di volume (gr. 1670), piuttosto molle. Sulla superficie convessa spicca una cicatrice connettiva stellata che si addentra nello spessore del viscere; del resto la capsula è liscia, trasparente. Superficie di taglio di colorito lievemente ocraceo; nello spessore del parenchima qualche rarissimo nodicino tubercolare della grandezza di una capocchia di spillo. Vie biliari pervie; dotti biliari non distesi e di calibro uniforme. Nella cistifellea scarsa quantità di bile, di colorito e consistenza normali.

Milza tumefatta (gr. 310), piuttosto molle con tracce recenti di perisplenite; polpa abbondante, congesta, follicoli non ben visibili.

Reni di volume normale, di colorito roseo-pallido, con capsula trasparente facilmente svolgibile. Alla superficie di taglio, nella zona corticale strie rosso-brune si alternano a strie pallide, nella zona midollare le piramidi si presentano molto scolorate.

Capsule surrenali normali per grandezza, forma, consistenza.

Nulla degno di rilievo allo stomaco e all'intestino che contiene feci ben colorate; ampolla del Vater pervia.

Pancreas di aspetto normale, di volume un po' ridotto.

Vescica e organi genitali normali.

Midollo osseo (femorale) di colorito rosso-vivo.

Esame istologico. — I pezzi dei vari organi vennero fissati e colorati come nel caso precedente.

Fegato. — Lo sviluppo del tessuto connettivo si presenta regolare.

Le cellule epatiche generalmente normali per grandezza, per forma e per disposizione, appaiono in alcune zone in preda a degenerazione grassa più o meno avanzata; in qualche cellula si nota la presenza di fini granuli giallo-verdastri costituiti da pigmento biliare. Nessuna alterazione degna di rilievo nelle vie biliari intraepatiche: non vi ha traccia di processo infiammatorio nè di infiltrazione attorno ad esse; nessun fatto che dinoti stasi biliare. I canalicoli biliari intracellulari e i dotti biliari maggiori non contengono accumuli di pigmento e il calibro dei vasi appare normale. Nei capillari intralobulari e nelle vene centrolobulari i globuli rossi si presentano generalmente ben conservati. Le inclusioni di emazie entro le cellule di Kupfer sono abbastanza numerose: l'eritrofagocitosi non è però così imponente come nel caso prima descritto e si osserva in zone disseminate e non molto estese.

Il pigmento ferrico, sotto forma di granuli minuti, appare evidente ed uniformemente distribuito nelle cellule del lobulo; scarsi blocchetti fra le maglie del connettivo interstiziale.

Milza. — L'apparecchio connettivale appare alquanto ispessito; polpa congesta con elementi in genere ben conservati, follicoli piuttosto piccoli ma nettamente distinti. Lacune venose dilatate, endotelio di rivestimento dei seni integro; le emazie si presentano in genere ben colorate e ben conservate; nei seni considerevole numero di grandi cellule globulifere contenenti fino a 8-10 globuli rossi normali per forma e discretamente colorati, qualcuno tumefatto e sbiadito. Mentre il nucleo di questi grossi macrofagi è per lo più scomparso, talora schiacciato alla periferia della cellula, il protoplasma appare granuloso e ridotto ad un anello sottile che circonda l'ammasso globulare. Abbondante pigmento ferrico, libero o inglobato dai fagociti, nell'interno dei seni; anche fra gli elementi del connettivo, emosiderosi discreta.

Reni. — I glomeruli appaiono normali. Nei tubuli contorti si notano fatti degenerativi abbastanza estesi: gli elementi epiteliali si presentano tumefatti, intensamente torbidi, in parte desquamati, con protoplasma granuloso, spesso sprovvisti di nucleo. Generalmente ben conservate le anse di Henle e i tubi collettori che contengono nel loro interno qualche cilindro ialino e scarsi detriti amorfi.

Il connettivo interstiziale appare qua e là leggermente aumentato.

I vasi non presentano alterazioni degne di nota; le emazie sono piuttosto pallide, talora completamente scolorate, spesso alterate nella forma e nel volume. Non si notano fatti di eritrofagocitosi. Pigmento ferrico scarso.

Midollo osseo ricco di elementi cellulari; poichilocitosi e anisocitosi spiccata; normoblasti in discreto numero, rari megakaloblasti. Della serie bianca abbondano i mielociti eosinofili, scarsi i mieloblasti, scarsi i linfociti, non molto abbondanti i polinucleari neutrofili, qualche megacariocita. Nessuna traccia di pigmento ferrico nè libero nè incluso negli elementi cellulari.

Si nota invece eritrofagocitosi spiccata; nei macrofagi, liberi nei cordoni o nelle lacune della polpa, il cui nucleo spesso manca e talora è spinto verso la periferia della cellula, troviamo inclusi 6-8 anche 10 globuli rossi generalmente sformati, pallidi.

Nel *Pancreas* nessuna alterazione di speciale rilievo.

Gangli lin'atici. — In qualche ganglio all'ilo focolai caseosi, senza cellule giganti. In genere si nota catarro dei seni; eritrofagocitosi discreta; tracce di pigmento ferrico.

* * *

Nelle due osservazioni ora riferite ci troviamo in presenza di una sindrome ittero-emolitica sviluppatasi in soggetti con tubercolosi polmonare. Sulla natura della manifestazione itterica depongono i segni fondamentali propri della forma morbosa: ittero senza sintomi di colemia, acoloria, urobilinuria, feci colorate ipercromiche (Caso 1°), tumore di milza, spiccata anemia con presenza in numero considerevole di emazie granulo-filamentose e in un caso di diminuita resistenza globulare.

Ozioso pertanto il discutere se altre cause capaci di dar luogo ad ittero entrino in giuoco nei casi nostri; sia i dati clinici che i reperti anatomo-patologici, escludendo alterazioni del fegato, delle vie biliari, o di organi vicini, non lasciano dubbi in proposito.

Certo durante il decorso di una tubercolosi polmonare possiamo assistere alla comparsa di manifestazioni itteriche legate ai fattori più diversi: dal semplice ittero catarrale, relativamente frequente per abuso di alimentazione, all'ittero dovuto a lesioni anatomiche specifiche o non specifiche del fegato e delle vie biliari. Ricordo fra l'altro nella mia oramai lunga esperienza sanatoriale, un caso di grave itterizia, comparsa in un infermo tubercoloso circa 3 mesi prima del decesso, che all'autopsia si riconobbe dovuta a compressione esercitata sull'ilo epatico da gangli tumefatti caseosi; ed un secondo caso altrettanto interessante, nel quale l'ittero intenso, in atto da circa sedici mesi, era sostenuto da un adeno-carcinoma della testa del pancreas.

Senza addentrarmi ora in discussioni di diagnosi differenziale, mi limito a far rilevare che la molteplicità dei fattori capaci di provocare itterizia in soggetti tubercolosi, rende spesso in pratica assai difficile lo stabilirne con esattezza la natura e il precisarne le cause determinanti, ammenochè non coesistano, come nei casi da noi illustrati, tutti quei segni chiari e dimostrativi che permettono un sicuro giudizio.

Passando in rassegna le varie categorie di itteri emolitici secondari, abbiamo annoverato fra gli agenti causali alcune sostanze medicamentose. Dico subito che nelle nostre due osservazioni, è senz'altro da escludere un'eventuale dipen-

denza della forma morbosa da speciali medicamenti, poichè nessuno dei due infermi fece uso sistematico di antipiretici o comunque di altre sostanze di cui è noto il potere emolitico. E nemmeno si può pensare che la sindrome ittero-emolitica stia nei nostri casi in diretto rapporto con l'azione di altri germi, strepto e stafilococchi, che sappiamo associati al bacillo di Koch nei focolai tubercolari polmonari, in quanto mancavano i segni di infezioni concomitanti per associazioni microbiche: è da dire anzi in proposito che studi recenti negano ad altri germi la capacità e la possibilità di esaltare la loro virulenza e di esprimere la loro azione tossica con manifestazioni morbose speciali, che si aggiungano o sovrappongano a quelle ben note prodotte dal bacillo di Koch e dai suoi veleni.

È dunque al fattore tubercolare che dobbiamo ascrivere l'ittero emolitico osservato nei nostri infermi: vedremo in seguito se ed in base a quali elementi date le attuali nostre conoscenze in proposito, sia possibile spiegare il meccanismo patogenetico della interessante e rara complicazione morbosa.

Cerchiamo intanto di stabilire dal raffronto dei miei casi con quelli sinora noti nella letteratura, se l'ittero emolitico tubercolare presenti un tipo clinico e anatomo-patologico ben definito e costante e se offra nel suo complesso un quadro proprio, caratteristico, sostanzialmente diverso da quello che comunemente si osserva negli itteri primitivi congeniti ed acquisiti. La presenza di colorazione itterica più o meno intensa della cute e delle mucose, senza sintomi clinici di colemia, con ingrandimento generalmente modico della milza, talora del fegato, con feci colorate o ipercromiche, con reazione urobilinica nelle urine e assenza o tracce di pigmento biliare, rappresentano segni comuni a tutte le osservazioni fino ad oggi descritte.

Le ricerche ematologiche mostrarono nei miei casi una spiccata anemia: notevole diminuzione nel numero dei globuli rossi e del tasso emoglobinico, poichilocitosi, anisocitosi, policromatofilia e presenza di normoblasti, non megalo-blasti, formula leucocitaria con prevalenza di polinucleari neutrofili. Questi reperti collimano con quelli ottenuti da altri ricercatori: Landouzy, ad es., trovò 1,050,000 globuli rossi, il 10 % di emoglobina e numerosi normoblasti (30 %); Jona 2,080,000 globuli rossi, con presenza di anisociti, poichilociti, normoblasti, policromatofili, e il 77 % di leucociti polinucleari. Bretschneider 1,480,000 globuli rossi, col 35 % di emoglobina e col 76.7 % di polinucleari neutrofili che raggiunsero la cifra del 90 % il giorno prima del decesso.

Un reperto pure costante nelle diverse osservazioni lo troviamo nella elevata percentuale delle emazie granulo-filamentose: nel caso di Landouzy il 25 %, in quello di Sabrazès il 16.96 %, in quello di Jona il 44 % e nei miei due casi rispettivamente il 40 % ed il 27 %. Degno di rilievo in proposito il rapporto diretto che intercede fra intensità della manifestazione itterica e numero delle emazie granulose: in una delle nostre osservazioni (Caso 1°), le emazie granulo-filamentose dal 26 % scesero al 7 % durante il periodo di scomparsa dell'ittero, per risalire al 40 % nella fase terminale di intensa itterizia, e lo Jona constatò pure una progressiva rapida diminuzione dal 44, al 32, all'11 e al 3 % in coincidenza coll'attenuarsi e lo scomparire della colorazione itterica.

In nessun caso si riuscì a dimostrare auto ed isolisine; sempre negativa la ricerca dell'auto-agglutinazione delle emazie.

Discordanza di reperti esiste invece nei riguardi della fragilità globulare: Jona in vari esami praticati nell'ultimo dei suoi casi, trova valori che oscillano in limiti normali (R^2 . 0.36-0.38; R^3 . 0.48-0.50) e analogo reperto ottiene Bretschneider, mentre invece gli autori francesi mettono in rilievo una diminuita resistenza globulare. Nella seconda delle mie osservazioni la resistenza delle emazie in ripetuti esami non presentava alterazioni degne di nota; nel primo caso per contro era evidente una aumentata fragilità globulare (R^3 . 0.60; R^2 . 0.50; R^1 . 0.42) che non subì modificazioni apprezzabili nella fase di regressione e di scomparsa dell'ittero.

Il dato istologico più importante e comune a tutte le cinque osservazioni del Jona, era rappresentato da un'abbondante inclusione di emazie negli elementi della polpa splenica e nelle cellule di Kupfer del fegato. Anche nei miei casi predominava una spiccata eritrofagocitosi: nel primo caso abbondante nel fegato e scarsa nella milza, nel secondo invece notevole in entrambi gli organi e specialmente nella milza; l'eritrofagocitosi era anche manifesta nel midollo osseo e nelle glandole linfatiche. Nell'osservazione del Bernardi troviamo soltanto eritrofagocitosi splenica, mentre nel fegato esistevano profonde alterazioni degenerative e necrotiche diffuse a tutto il parenchima, molto simili a quelle dell'atrofia giallo-acuta. Nel caso descritto dalla Zamorani mancava tanto nel fegato che nella milza qualsiasi segno di emolisi: le lesioni erano rappresentate da diffuse eruzioni di tubercoli miliari e nel fegato da avanzata degenerazione grassa del parenchima. Soggiungo subito però che in questo caso con molta verosimiglianza la complicazione morbosa non rientra nel gruppo delle vere e proprie forme ittero-emolitiche: mancano infatti ricerche cliniche e reperti ematologici che ne stabiliscano la natura, mentre l'ittero può spiegarsi con le profonde e diffuse lesioni degenerative del fegato. E nemmeno si possono considerare forme pure di ittero-emolitico tubercolare i casi di Tremolière e Cain e di Wegerle, dove l'indagine istologica dimostrò la coesistenza di spiccate lesioni epatiche cirrotiche dalle quali almeno in parte si può logicamente ripetere la forma itterica: nella osservazione di Tremolière inoltre l'aggravamento dell'ittero coincise con lo sviluppo di una setticemia colibacillare verosimilmente non estranea alla genesi delle alterazioni emolitiche descritte da questo autore nel fegato e nella milza.

Notevole se non abbondante la siderosi viscerale in entrambe le mie osservazioni: nei casi del Jona invece (fatta eccezione per il secondo) la reazione ferrica nei vari organi si mostrò relativamente scarsa e ciò forse in rapporto con la breve durata dell'ittero (ittero terminale).

Riguardo all'epoca d'insorgenza ed al decorso della sindrome itterica, esistono diversità sostanziali nei casi sinora studiati, tanto che lo Jona divise l'ittero emolitico tubercolare in ittero cronico, ittero a *poussées* ed ittero terminale.

In tre delle cinque osservazioni del Jona e nel caso di Bernardi l'ittero si manifestò negli ultimi giorni di malattia, ed al tavolo anatomico si trovò una disseminazione di tubercoli miliari nei vari organi; nel primo caso del Jona l'ittero datava invece da circa due anni, mentre nel 5° dei suoi casi la manifesta-

zione itterica durò una ventina di giorni e cessò completamente dieci giorni prima del decesso. Anche nell'osservazione di Landouzy, Gougerot e Salin l'ittero dopo qualche tempo scomparve e la scomparsa, alla quale gli autori non credono estranea la benefica azione del protoossalato di ferro, somministrato al paziente, coincise con un miglioramento sia nelle condizioni generali dell'infermo che nei fatti polmonari. Nel caso di Sabrazès, Muratet, Mougneau la fase di ri-acutizzazione della sindrome itteroemolitica preesistente, fu pure transitoria e cessò col migliorare del processo polmonare specifico. Bretschneider infine ci porta un esempio di ittero-emolitico cronico, per quanto la forma itterica durasse complessivamente poco più di due mesi.

In entrambi i miei casi ci troviamo di fronte a forme croniche di ittero-emolitico.

Nel primo paziente, con eredità tubercolare e con manifestazioni specifiche fin dall'infanzia, l'ittero inizia durante un periodo di riacutizzazione a tipo bronco-pneumonico di una forma polmonare cronica con tutta probabilità in atto da tempo.

Cessata la fase acuta del processo morboso, l'ittero scompare completamente per ripresentarsi dopo alcuni mesi, e questa volta nel periodo di degenza sanatoriale, a seguito di un aggravamento dei sintomi generali e polmonari. Per circa un mese la colorazione itterica si mantiene abbastanza intensa e generalizzata, poi si attenua fino a scomparire, mentre contemporaneamente si constata un miglioramento nello stato subiettivo ed obiettivo dell'infermo; il successivo aggravarsi della malattia precede di poco la ricomparsa di ittero grave e diffuso che rimane immutato fino al decesso.

Anche nel secondo caso la comparsa iniziale della tinta itterica coincide con una fase di riacutizzazione del processo polmonare tubercolare preesistente. Migliorate le condizioni generali e locali dell'infermo, l'ittero scompare: solo di tanto in tanto il paziente nota una fugace colorazione subitterica alla cute e alle congiuntive. Dopo circa un anno il processo polmonare si aggrava, l'ittero torna intenso e diffuso e rimane tale con lievi oscillazioni nella sua intensità per sei mesi fino alla morte dell'infermo.

In entrambi i casi dunque l'ittero presentò un decorso cronico con una fase iniziale transitoria di breve durata alla quale seguì per un certo tempo la scomparsa del colorito giallastro. Era di natura emolitica quella prima manifestazione itterica, sulla quale ben pochi elementi abbiamo potuto raccogliere dall'interrogatorio dei nostri infermi? Tutto porta logicamente ad ammetterlo. Comunque un fatto emerge chiaro dalle nostre osservazioni: il rapporto cioè fra gravità delle manifestazioni tubercolari polmonari ed epoca di comparsa ed intensità dell'ittero; rilievo questo non privo di interesse, poichè fra l'altro maggiormente avvalorava il concetto della diretta dipendenza della sindrome ittero-emolitica dal fattore tubercolare.

Dal raffronto dei dati clinici e dei reperti anatomo-istologici nei pochi casi sinora illustrati, possiamo pertanto concludere che l'ittero-emolitico tubercolare non presenta un quadro ben definito, nè segni costanti che valgano senz'altro ad individualizzarlo: e nemmeno offre secondo noi note peculiari che lo distinguano nettamente da altri itteri emolitici secondari e dagli itteri primitivi congeniti ed acquisiti.

Dal lato clinico ed ematologico infatti la sindrome ittero-emolitica tubercolare è pressochè analoga a quella che si osserva nelle forme primitive o criptogenetiche. A voler sottilizzare, forse il quadro da noi descritto più si accosterebbe per alcuni caratteri all'ittero primitivo acquisito tipo Hayem-Widal: abbiamo però accennato che fra le due varietà, congenita ed acquisita degli itteri emolitici primitivi, non si hanno diversità sostanziali, poichè i segni descritti come propri di ciascun tipo morboso si trovano invece confusi in entrambe le forme, e se differenze esistono queste sono unicamente quantitative. Nemmeno dal punto di vista anatomo-patologico ci è dato rilevare caratteri differenziali importanti: nell'ittero tubercolare abbiamo messo in rilievo eritro fagocitosi epatica e splenica e discreta emosiderosi viscerale, reperti che in grado maggiore o minore troviamo anche nelle altre varietà di itteri emolitici.

Comunque il criterio anatomo-istologico non può aver grande valore come elemento di differenziazione, poichè in tesi generale le alterazioni nella milza, nel fegato, nel midollo, che possono tutt'al più differire caso per caso per quantità, rappresentano, come giustamente osserva il Banti (1) « il substrato anatomico dei processi emolitici e non già quello della malattia da cui questi processi dipendono; tanto è vero che uguali alterazioni si trovano negli animali nei quali per mezzo di svariati agenti si provochi una emolisi morbosa, e nei quali dalle alterazioni strutturati dei visceri non è sempre dato riconoscere con sicurezza quale fu l'agente emolitico adoperato ».

E nemmeno per l'epoca di comparsa e per il decorso, la forma tubercolare, specie se ad andamento cronico, presenta un tipo speciale. Piuttosto la varietà terminale, che si manifesta pochi giorni prima del decesso ed in rapporto, almeno nei casi sinora descritti (Jona, Bernardi), con lo sviluppo di una tubercolosi miliare, offrirebbe qualche lato caratteristico. Queste forme terminali però, studiate completamente solo dal punto di vista anatomo-istologico, mancano di documenti anamnestici e di ricerche cliniche ed ematologiche; non è improbabile che una più larga casistica ed uno studio completo in proposito, riconoscano questi episodi itterici, forse provocati da fattori diversi (generalizzazione miliare, alte temperature), come una riacutizzazione finale di un processo ittero-emolitico cronico datante da tempo.

Nessun carattere patognomonico dunque che valga a creare della sindrome ittero-emolitica tubercolare un tipo morboso a sè, ben definito; nessun dato speciale che la distingua dalle altre forme note di itteri primitivi: da questi si stacca, e perciò rientra nel gruppo degli itteri emolitici secondari, solo in quanto ci è nota la causa che la determina.

È infatti al fattore tubercolosi che si deve attribuire la complicità morbosa da noi studiata: ed in appoggio alla diretta dipendenza del processo ittero-emolitico dall'infezione tubercolare, che nei nostri casi era certo in atto fin dall'infanzia, depone fra l'altro il rapporto costante notato fra comparsa ed intensità dell'ittero e gravità delle manifestazioni specifiche. Che poi una sindrome ittero-

(1) BANTI. *L'Ufficio della milza nell'emolisi*. Relaz. al XVII Congresso intern. di medicina. Londra, 1913.

emolitica primitiva possa favorire a sua volta lo sviluppo di una tubercolosi polmonare, non deve recar meraviglia, giacchè tutti i fattori che contribuiscono a debilitare l'organismo o comunque a minorarne i poteri di difesa, facilitano il risveglio di uno stato tubercolare latente e l'attecchimento e lo sviluppo di una nuova infezione. Istruttivo in proposito il caso altra volta citato di Sabrazès, Muratet, Mougneau, dove la paziente gracile, deperita, clorotica fin dall'infanzia aveva in atto da lungo [tempo una forma di anemia ed ittero-emolitico e solo molto più tardi all'età di 25 anni si manifestò un processo tubercolare all'apice destro che provocò la riacutizzazione della sindrome itterica.

Ma ancora un'altra evenienza merita la nostra attenzione: la sindrome ittero-emolitica può essere l'espressione di una infezione bacillare, senza che il processo morboso specifico che la sostiene, si tradisca con segni clinici di una qualsiasi localizzazione viscerale. Nella prima osservazione del Jona, che giustamente l'autore classifica fra le forme di tubercolosi larvate, l'infermo portò l'ittero ed enorme epatomegalia per più di due anni, con assenza però di sintomi riferibili a lesioni specifiche: la natura tubercolare della sindrome itterica fu possibile soltanto al tavolo anatomico. Il rilievo secondo noi ha importanza in quanto dimostra la possibilità che al fattore tubercolare spetti una parte non trascurabile quale movente etiologico in talune forme ittero-emolitiche primitive, delle quali sinora ci sfugge la causa determinante.

Ed il nesso diretto fra etiologia specifica ed ittero-emolitico primitivo non sembra potersi respingere, anche se solo indirettamente decifrabile, qualora si rifletta che una infezione tubercolare in luogo di insorgere ed evolvere con i soliti sintomi generali e locali, può manifestarsi con quadri morbosi che, simulando malattie le più diverse, mascherano il processo fondamentale che li determina: basti accennare fra l'altro ai reumatismi tubercolari (Poncet), che rappresentano le forme più frequenti e meglio studiate di tubercolosi larvata.

* * *

Quale è il meccanismo patogenetico di questi itteri-emolitici tubercolari? Il substrato della forma morbosa è rappresentato come si è visto da una abnorme emolisi; ma come e perchè questi intensi processi di emolisi si compiono? Quali i rapporti fra il processo emolitico e la sindrome itterica? A queste domande per ora non possiamo rispondere che con ipotesi.

Landouzy, Gougerot e Salin ammettono che il bacillo tubercolare produca delle emolisine, le quali fissandosi ai globuli rossi ne diminuirebbero la resistenza; e dal raffronto del caso da loro descritto, ove evidente era la fragilità globulare, con l'osservazione di Macaigne e Pasteur-Vallery Radot (1) riguardante un infermo tubercoloso con grave anemia, dove la resistenza globulare presentava valori normali, ma erano evidenti nel siero auto ed isolisine, deducono che le due forme di anemia, con e senza ittero, non rappresentano due tipi morbosi sostanzialmente diversi ed opposti dal punto di vista patogenetico, ma sieno piuttosto suscettibili di un'unica interpretazione che con entrambe armonizzi.

(1) MACAIGNE e PASTEUR-VALERY-RADOT. « Gaz. Hôpit. », giugno 1911.

Tanto nell'un caso che nell'altro il bacillo tubercolare produrrebbe delle emolisine, ma mentre nella varietà ittero-emolitica queste si legherebbero ai globuli, donde diminuita resistenza delle emazie sensibilizzate e assenza di proprietà emolitiche nel siero, nella forma anemica senza ittero le emolisine rimarrebbero libere, e quindi resistenza globulare normale e presenza nel siero di auto ed isolisine.

In qual modo il bacillo di Koch provocherebbe la comparsa di emolisine? Sono gli stessi veleni tubercolari dotati di proprietà emolizzanti? Dalle ricerche condotte sinora in proposito non risulta sufficientemente dimostrata quest'azione diretta delle tossine tubercolari. Gli autori francesi pensano pertanto che le emolisine vengano generate dai tessuti (milza, tessuti emopoietici) sotto l'azione stimolante su essi esercitata dal bacillo e dai suoi veleni, e tendono a far rientrare in questo meccanismo patogenetico tutte le anemie tubercolari in genere.

Per quanto l'ipotesi ora cennata sia seducente essa però non poggia su elementi dimostrativi, poichè da un lato la diminuita resistenza globulare nelle forme tubercolari ittero-emolitiche è tutt'altro che costante (mancava ad es. nel caso quinto di Jona, nel caso di Bretschneider e nel secondo dei miei), e d'altra parte la presenza di iso ed autolisine nelle forme anemiche non è che raramente dimostrabile.

Se i risultati delle ricerche ematologiche non ci forniscono solidi punti di appoggio per spiegare la genesi di queste forme morbose, nemmeno i reperti isto-patologici portano luce nuova nella dibattuta quistione. Il dato istologico più importante è rappresentato come si è visto da una notevole e diffusa eritrofagocitosi viscerale: possiamo noi affermare senz'altro che questa esaltata funzione eritrofagica abbia importanza come fatto primitivo nel determinare l'emolisi?

Il Lintwarew (1) che studiò la eritrofagocitosi in alcuni avvelenamenti sperimentali, nella sifilide e nella intossicazione tubercolare, a proposito di questa emette l'ipotesi che i veleni tubercolari provochino un aumento di eritrofagi soltanto nella milza e conseguentemente tumore splenico, anemia e alterazioni epatiche secondarie a tipo cirrotico.

Jona, criticando l'ipotesi formulata dal Lintwarew, soprattutto per quanto riguarda la genesi follicolare dei macrofagi (che anche nei miei casi non era certo dimostrabile) e la loro secondaria migrazione nel fegato, contro la quale depongono e le inclusioni di emazie nelle cellule di Kupfer e talora anche nelle stesse cellule epatiche [Rossle (2), Ravenna (3), Jona] e soprattutto il fatto, evidente nel caso quinto di Jona e nel primo dei miei, della presenza in gran numero di eritrofagi nel fegato, mentre mancavano o quasi nella polpa splenica, pensa giustamente che non su semplici dati istologici sia possibile chiarire il problema; e senza assegnare alla iperfunzione emocitocataretica della milza e del fegato l'importanza di fattore primitivo nel determinare l'emolisi, insiste sul

(1) LINTWAREW. « Annales de l'Inst. Pasteur », nn. 1-2, 1912.

(2) ROSSLE. « Beitr. z. Patol. Anat. », 1906.

(3) RAVENNA. Atti del R. Istit. Ven. di Scienze e Lett. 1909.

significato che potrebbero avere queste abbondanti inclusioni di emazie, non solo come indice di emolisi, ma anche come un particolare non trascurabile nel meccanismo patogenetico di essa e dell'ittero consecutivo.

Per quanto infatti l'abbondante eritrofagocitosi non sia certo caratteristica dell'ittero-emolitico tubercolare, chè anzi spesso si osserva anche nelle forme primitive e in talune forme secondarie, pur tuttavia la costanza del reperto vale a suffragare l'ipotesi. Lo Jona che esaminò istologicamente il fegato e la milza in oltre quaranta casi che offrivano punti di contatto con la forma ittero-emolitica tubercolare, solo in un caso di grave ocerodermia di origine neoplastica trovò alterazioni che si accostavano a quelle descritte.

La supposizione avanzata dal Sisto che in queste forme ittero-emolitiche secondarie la fagocitosi si eserciti verso emazie alterate o morte e quindi si osservi oltre che nella milza, il cui tumore sarebbe in questo caso spodogeno, ovunque esistano elementi a tendenza fagocitaria, mentre negli itteri primitivi essa si esplicherebbe verso emazie sane, e soltanto nella milza, per la abnorme proliferazione di eritrofagi sotto lo stimolo di ignoti agenti morbosì, non verrebbe avvalorata dalla seconda delle mie osservazioni nella quale il sangue splenico ed epatico non si mostrava per nulla alterato, ma presentava invece caratteri normali. Manca pertanto, almeno nel mio caso, l'unico punto di appoggio che il Sisto adduce in sostegno della sua ipotesi, la quale del resto, come giustamente osserva l'A., non può essere confermata o respinta sulla semplice guida di reperti istologici.

Applicando agli itteri-emolitici tubercolari i principî dottrinali enunciati ed illustrati dal Banti e sostenuti recentemente dal Ceconi per l'interpretazione delle forme primitive di ittero-emolitico, credo si possa accettare l'ipotesi che il virus tubercolare manifesti la sua azione non solamente sulla milza, ma sugli organi emolitici in genere (milza, fegato, midollo osseo, glandole linfatiche) esaltandone la funzione eritrofagocitaria. Lo patogenesi della complicità morbosa non verrebbe quindi ad accentrarsi soltanto nella milza; anche agli organi emolitici secondari spetterebbe una parte attiva non trascurabile nella genesi della iperemolisi, base fondamentale del meccanismo patogenetico. Questa interpretazione, che trova secondo noi un valido appoggio nella diffusa eritrofagocitosi ed emosiderosi rilevate nei nostri casi, lascia però molti punti oscuri sui quali forse studi ulteriori potranno fare luce completa.

Anche per quanto riguarda i rapporti intercedenti fra emolisi ed ittero non troviamo nei nostri casi dati di fatto che illuminino e risolvano la questione. E mentre Jona pensa che nella genesi dell'ittero rivestano uno speciale significato le abbondanti inclusioni di emazie nel fegato, il Bernardi, che non ha trovato nel fegato eritrofagocitosi, ma estese e gravi lesioni della cellula epatica, a queste assegna importanza considerevole nella produzione dell'ittero [come già Liebermeister (1) e recentemente Pappenheim (2) sostennero], e ritiene l'esaltata

(1) LIEBERMEISTER. « Deut. med. Woch. », n. 16, 1893.

(2) PAPPENHEIM. « Folia haematol. », agosto 1914.

funzione emolitica della milza e le profonde alterazioni del parenchima epatico entrambe causate dal grave processo tubercolare.

Invero anche in taluno dei casi del Jona erano presenti alterazioni epatiche a carattere cirrotico, mentre invece nelle mie osservazioni il fegato non mostrava lesioni anatomiche degne di rilievo e le cellule epatiche si presentavano poco o punto alterate.

Che il fattore pleiocromia sia sufficiente a darci ragione da solo dell'itterizia, oggi è messo in dubbio da molti studiosi dell'argomento, per il mancato rapporto quantitativo fra ittero ed anemia; e delle altre ipotesi sinora avanzate in proposito nessuna è veramente attendibile, in quanto non è *appoggiata* a dati di fatto rigorosamente dimostrativi.

Ho così accennato brevemente ai punti principali che riguardano la patogenesi di queste sindromi ittero-emolitiche tubercolari.

Certo ci dibattiamo ancora sul terreno delle ipotesi: forse nuove ricerche e soprattutto una più ricca casistica potranno meglio chiarire molti problemi ancora insoluti.

I casi di ittero-emolitico tubercolare sinora descritti sommano a tredici complessivamente, e non tutti da annoverarsi nel numero delle forme emolitiche pure. Questa eccezionale rarità della sindrome ittero-emolitica complicante una tubercolosi polmonare, forse è più apparente che reale, e non è improbabile che in pratica la complicità morbosa si verifichi con frequenza maggiore. Non dobbiamo anzitutto dimenticare che relativamente da poco, per merito del Jona, venne richiamata su queste forme l'attenzione degli studiosi. Abbiamo visto inoltre come durante il decorso di una tubercolosi, molteplici sieno le cause capaci di dar luogo ad ittero e come talora non sia agevole stabilire la natura della manifestazione itterica, specie se manchi la possibilità di eseguire speciali ricerche: soprattutto le forme di ittero-emolitico a *poussées*, nelle quali la colorazione itterica dopo pochi giorni scompare, possono più facilmente venir confuse con semplici itteri catarrali.

Anche le forme itteriche cosiddette terminali, che compaiono negli ultimi periodi di malattia e sembra coincidano con una disseminazione miliare del processo tubercolare, non devono presentarsi con eccezionale rarità. Ricordo di avere più di una volta notato nella mia pratica sanatoriale, la comparsa di itterizia alcuni giorni prima del decesso; un caso osservai anche lo scorso anno in zona di guerra nel reparto di accertamento per militari tubercolosi: non avendo avuto però l'opportunità di eseguire speciali ricerche cliniche ed istologiche, non mi permetterei di considerare questi itteri di natura emolitica, per quanto qualche dato deponesse in loro favore.

La certezza infatti può esserci fornita soltanto dai reperti anatomici: che l'ittero terminale nella tubercolosi non è sempre in rapporto con una esaltata emolisi. Il caso illustrato dalla Zamorani dimostra che accanto alla varietà ittero-emolitica, vi può essere un'altra forma di ittero terminale tubercolare, senza segni di emolisi negli organi interni, ma con gravi lesioni degenerative del pa-

renchima epatico. E non dobbiamo infine dimenticare l'ittero grave terminale legato alla cirrosi tubercolare [Gougerot (1), Pèron (2)].

La forma cronica di ittero-emolitico tubercolare non sempre si manifesta in soggetti con chiare lesioni specifiche in atto; in qualche caso essa è l'espressione di una infezione bacillare che non si tradisce con localizzazioni viscerali clinicamente dimostrabili: arduo pertanto lo stabilire in questi casi la natura della forma itterica che talora solo al tavolo anatomico viene chiarita.

Ma altre cause possono render difficile il riconoscimento della sindrome ittero-emolitica: spesso l'ittero non è molto pronunziato e talora è appena evidente una tinta subitterica alle congiuntive che può sfuggire se non ricercata con particolare attenzione; in qualche caso, pure esistendo altri segni della complicanza morbosa, l'ittero può anche mancare completamente. Nella prima delle mie osservazioni dopo un periodo di ittero generalizzato e abbastanza intenso, la colorazione giallastra per circa un mese scomparve, mentre le note ematologiche riferentesi alla anemia e alla diminuita resistenza globulare non presentarono modificazioni apprezzabili, e solo si osservò una riduzione nel numero delle emazie granulo-filamentose e una diminuzione nella quantità di urobilina nelle urine. Non dunque itterizia, ma altri segni salienti del processo morboso: diminuita resistenza globulare, anemia, tumore di milza. Ed in proposito merita rilievo il fatto illustrato recentemente dal Ceconi, che anche nelle forme ittero-emolitiche primitive la manifestazione itterica sinora considerata il sintoma costante e caratteristico della malattia, può talora mancare o comparire tardivamente, mentre son già presenti altri segni importanti, quali la splenomegalia e la fragilità globulare.

Il carattere intermittente dell'itterizia, che potei controllare soltanto nel primo dei miei casi, poichè nel secondo la fase di intermittenza non cadde sotto la mia diretta osservazione, rende difficile per non dire impossibile il riconoscimento di questa forma morbosa nei periodi di assenza dell'ittero, e dà luogo più facilmente ad errori diagnostici. Il rilievo inoltre va attentamente considerato per l'importanza che può assumere specie nell'interpretazione patogenetica della manifestazione itterica.

Un'altra sorgente di errore deriva anche dalla possibile confusione fra la tinta itterica ed una speciale colorazione cutanea frequentissima nei tubercolosi, che va col nome di tinta ocrodermica; se ad un occhio esercitato ed esperto la differenziazione della ocrodermia dal colorito anemico da un lato e dalla tinta itterica e subitterica dall'altro, riesce quasi sempre assai facile, può invece presentare difficoltà per chi non abbia che scarsa esperienza in proposito. È da dire però che fra ocrodermia, ittero-emolitico ed anemie tubercolari, oltre alla diversità nel colorito della cute, esistono notevoli differenze cliniche ed anatomico-istologiche (3), per quanto oggi si tenda a riconoscere unico il substrato di tali manifestazioni morbose, rappresentato cioè da processi di abnorme emolisi. Per

(1) GOUGEROT. « Revue de la Tuberc. », 1907.

Id. « Trib. Méd. », agosto 1908.

(2) PÉRON. « Semaine Méd. », marzo 1908.

(3) BASINETTI. *Ematologia nella tubercolosi*. 1913. Ist. Ven. di Arti Grafiche, Venezia.

quali meccanismi diversi questa iperemolisi dia luogo in un caso ad ittero, in un caso ad anemia perniziosa, in un altro ad oerodermia, non è certo possibile il dire, a meno che non si voglia ricorrere ad ipotesi che poggiano tutte su dati incerti e insufficienti.

Le molteplici considerazioni che ho sinora esposto riguardo alle più comuni cause di errore nella diagnosi della sindrome ittero-emolitica tubercolare ci inducono ad ammettere che la complicità morbosa si manifesti più frequentemente di quanto non facciano supporre i pochi casi sinora illustrati: sempre rara però ove si rifletta che lo Jona in circa 500 autopsie di tubercolosi non trovò che cinque esemplari di ittero-emolitico.

II.

Sulla patogenesi dei cosidetti itteri emolitici

per il dott. LIONELLO LENA, medico primario dell'Ospedale civico di Fiume.

Poco tempo fa venne accolto nell'ospedale un uomo di 32 anni, che avanti una diecina di giorni, mentre si trovava in un villaggio della pianura veneta, aveva osservato che il suo viso e le sclere degli occhi andavano assumendo un colorito giallo, e che immediatamente dopo il suo ritorno a Fiume era stato colto da brividi di febbre e sudori. Constatato nel primo esame, oltre al lieve ittero, soltanto un ingrandimento della milza, il sospetto di un attacco di malaria, già sorto per il subitaneo inizio della febbre non giustificata da nessuna apprezzabile alterazione dei visceri più importanti e per la provenienza da luoghi, ove la malattia infierisce nell'autunno, parve abbastanza fondato, e l'esame del sangue, nel quale furono trovati numerosi parassiti di *terzana*, lo confermò poco dopo. Scarsa importanza era stata attribuita da principio all'ittero, del resto leggero, e la diagnosi giusta sarebbe certamente sfuggita, sembrando sufficiente l'ipotesi della malaria, se l'esame del sangue, intrapreso unicamente per la ricerca dei parassiti, non avesse rivelato nello stesso tempo un quadro istologico incontrato parecchie altre volte in casi di ittero emolitico, e che ritengo di poter considerare come caratteristico per questa malattia. L'esame della resistenza globulare, nonché la presenza dell'urobilina e la mancanza di bilirubina nelle urine, e il contrasto fra l'ittero e la colorazione gialla delle feci, confermarono infatti la diagnosi d'ittero emolitico.

Poichè dunque all'esatta interpretazione del caso ero giunto per una via indiretta ed insolita, e il valore di questa via, sebbene non sconosciuta, non pare giustamente apprezzata dagli autori che hanno trattato dell'ittero emolitico, credo non inutile di pubblicare le mie osservazioni, anche perchè esse aprono la strada ad un concetto nuovo della patogenesi di questa strana malattia.

Le mie osservazioni si riferiscono a due donne ed ai loro figli, tre della prima e due della seconda, inoltre all'uomo già menzionato ed al suo bambino.

Il primo caso riguarda una donna (Teresa Serd.) di 43 anni, inviata all'ospedale per sospetto di malattia infettiva non precisabile, nel luglio di quest'anno. Aveva febbre ed ingrandimento della milza; accusava dolori al ventre, era piuttosto pallida ed il

viso e le sclere avevano una leggera tinta itterica ; le feci erano però colorate. Alla prima idea, che si potesse trattare di calcolosi biliare e colecistite, non corrispondeva il tumore della milza nè l'anemia ; si pensò quindi piuttosto all'ittero infettivo ed all'ittero emolitico, e, poichè dall'anamnesi risultava che la donna andava soggetta da molti anni a delle crisi come questa, e che un suo figliuolo soffre come lei di dolori alla regione del fegato, mentre poi un altro figlio le era morto a 4 anni e mezzo dopo aver avuto il « male giallo », le prime indagini furono rivolte all'ittero emolitico, malattia familiare per eccellenza. Le crisi delle quali soffre la malata, datano da 16 anni, durano da 3 a 15 giorni e si rinnovano, con febbre e leggero ittero, ogni 6-8 mesi. L'attacco attuale era cominciato un paio di giorni avanti l'entrata all'ospedale, con brividi, dolori gastrici e vomito ; dell'ittero la donna non s'era accorta.

All'esame obbiettivo la malata appariva gracile e pallida ; oltre alla leggera tinta itterica delle sclere e d'una parte del viso, la pelle mostrava, specialmente intorno ai zigomi, un colorito tra il gialliccio ed il grigio sporco, che la donna asseriva di aver avuto sempre. La lingua era secca, il polso frequente, piuttosto debole, ma regolare ; non aveva edemi, non graffiature, nè accusava prurito. Nulla di speciale nell'esame del torace ; l'addome un po' teso e doloroso soltanto nella parte superiore destra, il fegato ingrandito, ma non duro ; la milza oltrepassava l'arcata costale di tre dita.

Feci colorate, urine con urobilina e senza bilirubina. Sangue : 24 VII, emoglobina 57 %, emazie 3.450.000 ; valore globulare 0.8 ; leucociti 15.000, di cui 82 % polinucleati ; resistenza globulare ; 0.58-0.34.

Lo stato andò dapprima peggiorando, la febbre, non molto alta nei primi giorni, arrivò fino ai 40 gradi con oscillazioni continue. L'esame del sangue al 30 VII dava : emoglobina 33 %, emazie 2.600.000, valore globulare 0,6 ; resistenza del sangue intero : 0,56-0,30, delle emazie deplasmattizzate 0,50-0,32 ; al 15 VIII, emoglobina 45 %, emazie 3.000.000, valore globulare 0,97, leucociti 5500. Subentrato quindi un rapido miglioramento, scomparve la febbre ; il 23 VIII il sangue diede un reperto, che pochi giorni prima non si sarebbe potuto immaginare ; emoglobina 65 %, emazie 4.500.000, leucociti 6500. L'autoagglutinazione era stata sempre negativa, come pure la prova dell'autolisi. Nei preparati di sangue a secco, ripetuti moltissime volte, si notò sempre una abbastanza evidente anisocitosi con prevalenza di forme piccole, qualche mielocito ; ciò che però diede particolarmente nell'occhio fu il numero piuttosto alto di grandi cellule nucleate della serie rossa, con plasma basofilo ed ampio nucleo diviso da finisissimi filamenti pallidi, ondulati come spirilli, ed un numero minore di grandi cellule a nucleo grande e pallido, costituito da un delicato reticolo formato dall'intreccio di infiniti sottilissimi filamenti ondulati. Nei preparati trattati a fresco con rosso neutro, pironina e tuloidina, reazione granulo-filamentosa positiva in molte emazie.

Pochi giorni dopo l'entrata di questa malata, venne accolta nell'ospedale un'altra donna (Caterina Sarn.) di 48 anni, assieme a suo figlio (Michele) di anni 18, ambedue colpiti da un paio di giorni da febbre malarica, causata, come si vide poi dal decorso e dall'esame del sangue, nella madre da una infezione mista di terzana e quartana, nel figlio di terzana sola. La madre appariva denutrita e precocemente invecchiata ; oltre a discreto pallore generale offriva nel viso un colorito giallastro sporco e leggerissimo ittero delle sclere. La temperatura oscillava con ritorni ritmici, che corrispondevano alla doppia infezione malarica ; il polso di bassa tensione, regolare ; la lingua era patinosa ; la milza sporgeva per tre dita dall'arco, il fegato arrivava a quattro dita sopra la cicatrice ombelicale. Le feci erano colorate, le urine contenevano scarsa urobilina, non bilirubina. Nulla negli organi del torace. Sangue: emazie 3.100.000, emoglobina: 67 %, valore globulare : 1, leucociti : 3400. Reazione granulo-filamentosa positiva in numerose emazie. Nel preparato secco : anisocitosi, microciti, molte cellule nucleate come quelle descritte nel caso Serd. Degna di nota la circostanza che la Sarn. fu mensttuata appena a 18 anni e che le mensttuazioni scarse dopo i 28 anni le cessarono a 32.

Il figlio, ammalato di malaria da 5 giorni, era stato sempre sano ; di costituzione abbastanza robusta, ma un po' pallido, la pelle del viso bruna, ma senza ittero. Organi del torace senza reperto ; fegato e milza oltrepassano l'arcata costale di tre dita. Feci colorate, nell'urina urobilina scarsa. Sangue : resistenza 0.42-0.32 e con globuli deplasmattizzati 0,40-0,48 ; emazie 3.100.000, emoglobina 76 %, valore globulare 1,2 ; leucociti 5000 ; nel preparato secco : reperto uguale alla madre. Essendo venuto all'ospedale per trovare i due ammalati un altro figlio della Sarn., ne esaminai il sangue, sebbene egli fosse in apparenza perfettamente sano. Ha 22 anni, è robusto, biondo e senza trac-

cia di pigmentazione abnorme della pelle. Si sente perfettamente bene, l'esame del torace, dell'addome dà un reperto assolutamente normale; milza e fegato non sono ingranditi. Urobilina non è presente nell'urina. La resistenza globulare: 0,50-0,42, negativa la reazione granulo-filamentosa. Emazie: 5.000.000, emoglobina: 108 % (Sahblbi corretto) valore globulare: 1.08. Nel preparato a secco forma e grandezza delle emazie normale, senza anisocitosi; corpuscoli nucleati come nella madre e nel fratello, in gran numero.

* * *

La diagnosi della malattia nella donna e nel figlio accolto assieme a lei all'ospedale fu aiutata senza dubbio dalla circostanza che dell'altra ammalata (Serd.) stavo appunto occupandomi intensamente. Il reperto ematologico dei preparati secchi delle due donne e del giovine m'era apparso assai notevole, però la vera sua importanza diagnostica mi diventò evidente appena dopo l'esame del sangue del figlio sano.

La presenza di cellule nucleate della serie rossa, notata in questi e poi anche negli altri casi, non è una novità e viene ricordata da tutti gli autori, che hanno trattato dell'ittero emolitico; ma poichè forme nucleate s'incontrano nelle gravi anemie ed in generale tutte le volte che negli organi ematopoietici si suppone una ripresa dell'attività giovanile in seguito a stimoli patologici anemizanti, alla semplice constatazione di queste forme anche nell'ittero emolitico non viene dato un gran peso, essendo opinione comune che questa malattia consista in un'abnorme distruzione di emazie, con consecutiva anemia.

Le mie osservazioni però, ed in particolare il caso del secondo figlio della Sarn., completamente sano, dimostrano quanto quest'opinione sia erronea, ed inducono a considerare precisamente come un *fatto caratteristico per l'ittero emolitico la dissonanza causata dalla presenza di numerose forme nucleate, quali sogliono comparire soltanto nelle più gravi anemie, e la mancanza d'uno stato anemico tanto grave da giustificarla, o addirittura, come nel giovine sano, la mancanza assoluta d'anemia.*

Questo contrasto, non è stato, per quanto io sappia, rilevato ancora da nessuno e non esiste che nell'ittero emolitico, fra le malattie dell'adulto; si può incontrarlo in qualcuna delle forme della cosiddetta anemia pseudoleucemica infantile, anemia a torto perchè uno stato anemico non esiste sempre, come ho constatato per esempio in un caso che attualmente sto osservando in una bambina di 3 anni, con ingrandimento della milza e del fegato, con tutte le forme di emazie nucleate nel sangue, mentre il reperto quantitativo è assolutamente normale: emoglobina 90 %, emazie 4.500.000. Però, come si vedrà in seguito, la coincidenza del contrasto in questa malattia e nell'ittero emolitico non è casuale.

A parte questi casi della patologia infantile, un contrasto così evidente tra la presenza d'eritroblasti e la mancanza d'altri sintomi anemici non s'incontra che nell'ittero emolitico. Però ancora un altro contrasto, che non esiste neppure nell'anemia infantile pseudoleucemica, caratterizza il quadro ematologico dell'ittero emolitico. Di regola, quando, nelle anemie, entrano nel torrente sanguigno cellule nucleate della serie rossa, le prime ad apparire, e le più numerose, sono dei normoblasti ortocromatici o con policromatofilia del plasma, e con piccolo nucleo picnotico; già più rare quelle con nucleo piccolo o un po' più grande, ma formato a raggiera. Ancora più rare le cellule più grandi con grosso nucleo costituito da masse scure divise da una grossa trama irregolare, così da presentare un aspetto tigrato. Infine solo nelle anemie perniciose ed

in qualche altra forma gravissima compariscono i megaloblasti, cellule grandi con grande nucleo a struttura reticolare, composto di finissimi filamenti chiari, ondulati come dei riccioli o curvi come delle virgole, che incontrandosi lasciano dei minutissimi pori, occupati dal succo nucleare.

Nell'ittero emolitico vediamo precisamente l'inverso di quello che succede nelle anemie: in nessuno dei moltissimi preparati allestiti col sangue dai malati d'ittero emolitico ho osservato neppure una cellula piccola, ortocromatica o con policromatofilia del plasma e con nucleo picnotico o raggiato, come pure nessuna cellula, che per la struttura massiccia della maglia nucleare si palesasse come piccolo o grande normoblasto; le numerose cellule nucleate presenti sono tutte a reticolo fine, oppure col nucleo omogeneo attraversato da più o meno copiosi filamenti, spesso con evidenti residui del reticolo inalterato.

Si tratta di megaloblasti, che in parte rispondono completamente al concetto classico, e in parte rappresentano esemplari alterati da processi picnotici.

È noto che quasi tutti gli ematologi tendono ad escludere i megaloblasti da qualunque combinazione morfologica, eccettuata quella dell'anemia perniciosa, e quindi anche dal reperto dell'ittero emolitico. Io non discuterò qui sulla giustezza di questa tendenza, avendolo fatto in un altro lavoro (*), ove è pure dimostrato che l'incertezza della diagnosi del megaloblasto deriva principalmente dalla poca esattezza delle descrizioni dei nuclei, in generale, da parte degli autori. Benché l'ematologia proclami ogni momento che nella diagnosi morfologica non bisogna lasciarsi guidare che dalle strutture nucleari, non è perciò meno vero che il solito dato della « struttura finemente reticolare » non basta per riconoscere con sicurezza il nucleo del megaloblasto, se poi colle stesse parole si vedono caratterizzati i nuclei di almeno due o tre altre cellule. Così in pratica avviene che l'osservatore, più che dalla struttura nucleare, si lascia guidare dal suo concetto personale sulla possibilità della comparsa di megaloblasti nel singolo caso, e la stessa cellula, che in certe condizioni gli sarebbe apparsa come un megaloblasto, in altre viene da lui considerata come un mieloblasto o un emocitoblasto, più o meno atipico, oppure come una cellula del TÜRK o una « Plasmazelle ».

Avendo procurato nel mio lavoro già citato di mettere in evidenza dei criteri più sicuri, in parte nuovi, per la diagnosi differenziale dei nuclei, il lettore potrà trovarvi anche gli argomenti che giustificano la classificazione delle cellule incontrate nell'ittero emolitico tra i megaloblasti, e che non potrei qui riprodurre senza rendere troppo lungo il presente lavoro.

Il reperto ematologico dell'ittero emolitico è dunque assai caratteristico e si può riassumere nella formula seguente: *presenza di megaloblasti, senza normoblasti e senza uno stato anemico sufficiente a giustificarla*. Va però da sé che anche un ammalato d'ittero emolitico può diventare fortemente anemico e presentare allora anche dei normoblasti; ma ciò non altera la verità generale della formula.

* * *

Oltre ai casi descritti ho esaminato ancora i tre figli della Serd.: un ragazzo di 18 anni, senza ittero nè splenomegalia; resistenza glob. 0.52-0.48; una bambina di 12

(*) L. LENAZ. *Megaloblasten und Plasmazellen*. Folia haematologica, Archiv. Bd. XXVI.

anni, bionda e senza pigmentazione abnorme della pelle, senza splenomegalia; un ragazzo di 16 anni, con splenomegalia ed ingrandimento del fegato, e che soffre di crisi dolorose come la madre; resistenza 0,58-0,42. Ho potuto inoltre esaminare un'altra volta la madre stessa, sei mesi dopo la sua uscita dall'ospedale. Essa si sente bene; sembra più vecchia di quello che è realmente, come molte donne della classe lavoratrice, ma non è nè pallida nè itterica; la faccia conserva il colorito bruno giallastro come i cloasmi delle gravide. Persiste l'ingrandimento del fegato e della milza. Resistenza globulare: 0,52-0,40, emazie 4.750.000, emoglobina: 80 %. Nei preparati secchi di tutti questi casi il reperto fu quasi uguale; numerosi megaloblasti, trasformati e tipici.

Interessante è il decorso del caso Lega, menzionato in principio: la febbre, attribuita alla malaria per il reperto dei parassiti, non ebbe un tipo caratteristico da terzana e scomparve dopo sei giorni senza chinino. Nello stesso tempo scomparvero dal sangue i parassiti. Nell'esame ematologico, fatto il 26 ottobre, trovai: emazie 4.400.000, emoglobina 75 %, valore globulare: 0,9. Resistenza: sangue; 0,58-0,26, globuli lavati 0,52-0,34, leucociti (e cellule nucleate della serie rossa): 5000. Due settimane dopo: emazie 3.750.000 con emoglobina 100, quindi un valore di 1,3. Nel siero nè bilirubina, nè urobilina, nè emoglobina, nell'urina debole reazione d'urobilina, negativa la prova del Gmelin, ittero solo alle sclere e molto leggero, ma colorito del viso giallognolo-grigio. Negativa la reazione granulo-filamentosa; nei preparati a secco numerosi megaloblasti nelle forme descritte negli altri casi. Le medesime forme infine ho trovato, numerose, nel suo bambino.

* * *

Se, prima di proseguire, ci poniamo la domanda: appartengono tutti questi casi all'ittero emolitico? la risposta è data oltre che dal caratteristico reperto del sangue, dalla diminuzione della resistenza globulare, dalla splenomegalia, quasi in tutti, e dall'ingrandimento del fegato. Infine mi sembra costituire una prova, quando vi si associano tutti gli altri sintomi, anche senza la splenomegalia, il fatto della appartenenza alla stessa famiglia. Così il giovane Sarn., completamente sano, senza ingrandimento del fegato nè della milza, è un « malato di ittero emolitico » perchè la diminuita resistenza globulare ed il reperto ematologico non possono essere degli accidenti casuali in un figlio e rispettivamente fratello di due soggetti certamente affetti da questa malattia.

Però mentre nella Teresa Serd., e nel Legn., è facile anche la classificazione della forma, come casi di ittero emolitico « acquisito » — con febbre ed anemia rapidamente progressiva — nei casi Caterina e Michele Sarn. l'interpretazione è più difficile: per la febbre e la discreta anemia assomigliano ai due precedenti; ma la febbre era dovuta all'infezione malarica, e, scomparsa col chinino la febbre, i due soggetti si sentirono bene; rimase però la tinta, non veramente itterica, ma bruno-giallognola, e rimase l'ingrandimento della milza e la diminuzione della resistenza globulare. Secondo la scuola del *Chauffard*, per la quale gli itterici *acquisiti* sono « malati più che itterici » e i *congeniti* più che dei malati, degli itterici, i Sarn. sarebbero due itterici emolitici « congeniti ». Però, durante la febbre la madre aveva presentato un vero ittero, benchè leggerissimo; e tanto essa che il figlio erano divenuti anemici e dei veri « malati », e solo dopo la « guarigione » nel figlio l'anemia è scomparsa del tutto e nella madre s'è molto attenuata. Durante la crisi febbrile essi

furono dunque veramente « più ammalati che itterici », ma, curata rapidamente solo la febbre, rimasero « più che dei malati, degli itterici ». Vi è anche il caso « acquisito » della Teresa Serd. Dopo la guarigione, nell'ottobre, e per chi non l'avesse veduta nel luglio, sarebbe un caso « congenito », senza anemia, però con splenomegalia e diminuzione della resistenza globulare.

Come classificare infine i figli di questi malati, senza ittero nè anemia qualcuno senza splenomegalia, ma tutti con diminuzione della resistenza globulare, e col tipico reperto ematologico ?

Le suddivisioni della scuola francese mi sembrano troppo artificiali e troppo schematiche. È evidente che l'ittero detto « acquisito » non è che una fase critica, febbrile, di una malattia sempre congenita ; il bambino del Legn. è un caso congenito, come il padre che era stato bene fino a quest'anno, ma che da quando si ricorda aveva sempre avuta la tinta bruno-gialliccia del viso; la Serd. è pur essa un caso congenito, non solo per il tipo che offre *dopo la guarigione dell'ittero acquisito*, ma perchè i suoi figli hanno la stessa malattia e probabilmente verrebbero classificati fra i casi acquisiti se di qui a qualche tempo subissero un'infezione malarica e fossero curati da chi ignora il loro stato congenito.

La scuola francese rileva ancora un sintomo per la diagnosi differenziale degli itteri emolitici congeniti ed acquisiti, un sintomo che però le nostre osservazioni dimostrano assai fallace e che anche teoreticamente è poco fondato: la diminuzione della resistenza globulare. Essa sarebbe cioè dimostrabile nel sangue, senza preparazione speciale, solo nei casi congeniti, mentre negli acquisiti non si dimostrerebbe che se il sangue viene raccolto in ossalato e lavato, con separazione dei globuli dal plasma. Nei nostri casi la resistenza era diminuita, senza la lavatura dei globuli, e dove l'esame venne fatto parallelamente coi globuli deplasmattizzati, la differenza non fu rilevante anzi talvolta apparve in senso contrario, a scapito dei globuli deplasmattizzati.

La circostanza però che la stessa scuola mette con ciò in evidenza è questa : che vi sono dei casi d'ittero emolitico, nei quali la resistenza globulare, senza procedimenti fisico-chimici non indifferenti, si dimostra normale. Con ciò il sintomo, benchè prezioso e sostanzialmente importante, perde alquanto del suo carattere diagnostico per l'ittero emolitico, e non si potrebbero escludere da questa malattia dei casi, che eventualmente, presentando altri sintomi, non presentassero questo.

La diminuita resistenza, o « fragilità globulare » viene però considerata come un sintomo indispensabile alla diagnosi per una ragione più profonda ; è sulla fragilità, che si fonda il concetto della scuola francese circa l'ittero emolitico. A cagione della fragilità i globuli verrebbero distrutti in tale misura da provocare da un lato l'anemia, dall'altro l'ittero, l'urobilinuria e, per alcuni, la splenomegalia. L'ittero sarebbe dovuto ad un ispessimento della bile, che ostruirebbe i canalicoli; però nel solo caso (citato dal ROLLESTON) in cui si sarebbe potuto verificare direttamente l'ispessimento, essendo stata eseguita la colecistotomia per un errore di diagnosi, la bile scorreva fluida e tenue dai canalicoli. Ma a parte questo, come si potrebbe trascurare il fatto più importante, che l'ittero e l'anemia non coincidono negli stessi malati, poichè gli uni sono « più malati — ossia anemici — che itterici », gli altri « piuttosto che dei malati, degli itterici » ? Se due sintomi non sono neppure coordinati fra loro, come potrebbero essere subordinati alla medesima causa ? Ma perchè poi cercare

nella fragilità la causa dell'anemia e dell'ittero, quando nel maggior numero dei casi, nei quali la fragilità globulare è dimostrata, manca tanto l'anemia che l'ittero ?

D'altra parte poi è noto che la fragilità globulare in tesi generale non è punto da considerarsi come una condizione necessaria per le anemie emolitiche, perchè nell'anemia del Biermer, che è interpretata dal MORAWITZ come anemia emolitica, i globuli non solo non sono più fragili dei normali, ma anzi più resistenti. Viceversa poi la cosiddetta fragilità globulare è un fenomeno che avviene soltanto *in vitro* e in un liquido artificiale ed ipotonico, e non nel siero del malato, nè fuori dell'organismo, nè nel sangue circolante. Se i globuli si sciogliessero nel sangue come si sciolgono in diluzioni anche soltanto leggermente ipotoniche di sale — secondo CASTAIGNE-CHIRAY talvolta perfino in concentrazioni di 0,80, ossia quasi isotoniche ! — avremmo una tale emoglobinemia da non essere comportabile colla vita dell'organismo. Però di emoglobinemia non v'è generalmente neanche una traccia. Ciò non significa però che nelle crisi d'« ittero acquisito » con rapida anemia, un'esagerata distruzione delle emazie non avvenga, forse meno nel sangue circolante che in qualche viscere (VAQUEZ).

Però, anche togliendo alla fragilità il valore di un fatto cardinale ed il significato di una premessa necessaria all'interpretazione patogenetica dell'ittero emolitico, le rimane tuttavia non solo l'importanza di sintomo diagnostico prezioso, ma anche quella di un mezzo col quale il globulo rivela un difetto costituzionale di grande interesse.

La poca resistenza dei globuli ad insulti osmotici è un segno di vizio di formazione, che accenna direttamente ad un vizio degli organi formatori dei globuli stessi. Così, assieme alla presenza dei megaloblasti, la presenza di globuli « fragili » ci apre la via ad un'intuizione del tutto differente dalla solita, circa la patogenesi dell'ittero emolitico, che apparisce come *una malattia costituzionale degli organi ematopoietici*. Poichè, se dalla nascita in poi, nel sangue dei malati circolano dei globuli rossi di costituzione abnorme e dei megaloblasti, la loro presenza non può essere un accidente provocato da uno stimolo passeggero ; non è inoltre possibile interpretarla come un effetto dell'anemia o di cause anemizzanti, perchè nella stragrande maggioranza dei casi (i cosiddetti itteri congeniti) l'anemia non esiste o è talmente leggera da non poter essere riguardata come la causa d'una reazione del midollo. Non può essere infine la presenza dei megaloblasti dovuta ad una « reazione » degli organi ematopoietici, perchè nelle forme d'anemia, ove una tale reazione è verosimile, essa si dimostra colla fuoriuscita di altre forme di cellule, che precisamente qui non s'incontrano. La causa della presenza dei megaloblasti, durante tutta la vita, non può dunque essere ricercata che nella *persistenza di un tessuto, il megaloblastico che normalmente si involge* dopo l'evoluzione completa e definitiva del tessuto normoblastico, che lo sostituisce.

Quest'involuzione comincia nella seconda metà della vita intrauterina e si compie poco dopo la nascita ; che in alcuni soggetti, o in alcune famiglie esso possa persistere non può a priori sollevare obiezioni. Non avviene forse altrettanto, per ritardi involutivi, nel timo, o in molti organi endocrini ? Poichè la presenza dei megaloblasti è accertata nel sangue, il tessuto che essi rappresentano deve esistere negli organi ematopoietici ; e poichè la loro presenza si mantiene dalla nascita per tutta la vita, mentre nei soggetti normali dopo la nascita non si osserva, il rispettivo tessuto, pre-

sente negli organi ematopoietici, vi si trova fino dalla nascita, ossia non è sparito come nei soggetti normali.

Non si tratta quindi neppure d'un'ipotesi ma di una spiegazione naturale, indiscutibile di fatti.

Ma la prova della mancata involuzione del tessuto megaloblastico ci fu direttamente fornita dall'esame del midollo dell'ammalata Teresa S., ottenuto da frammenti di costa, che essa ci permise di estrarre durante la degenza e sei mesi dopo la « guarigione ». Il midollo era rosso e di consistenza media. Furono fatti degli strisci colorati col liquido del Leishman e col Giemsa. Parallelamente furono esaminati dei preparati di midollo normale, provenienti da persone operate per empiema.

La presenza di megaloblasti è ammessa da qualche autore come normale nel midollo dell'adulto; altri però la mettono in dubbio; il NÄGELI, nell'ultima ed. del suo trattato, la nega, e per quanto vedo nei miei preparati, con ragione.

Numerose invece trovai le cellule che per il reticolo finissimo completamente conservato corrispondono al megaloblasto tipico, nel midollo della Serd. e molto più numerose ancora, specialmente nel midollo della seconda operazione, le cellule il cui nucleo presenta i residui del fine reticolo, o dei filamenti, mentre il resto è occupato dalla massa quasi omogenea del succo nucleare. Queste due specie di cellule megaloblastiche si trovano sparse e commiste a normoblasti di tutte le forme, ma, ciò che è notevole, si vedono anche in gruppi, circondati da altre cellule del midollo, fra le quali, più numerose che nel midollo normale, le Mastzellen, di cui si vedono esemplari più frequentemente del solito, anche nel sangue.

Esiste dunque nel midollo adulto un tessuto, che normalmente non vi si suole trovar più; la sua presenza è il segno di un arresto del suo processo involutivo regolare. Ma l'arresto dell'involuzione della prima generazione d'eritroblasti — i megaloblasti — ha necessariamente una ripercussione sulla perfezione della generazione successiva, dei normoblasti, perchè arresto di involuzione è contemporaneamente arresto dello svolgimento normale dello sviluppo dell'organo. Il tessuto ematopoietico forma quindi degli elementi costituzionalmente imperfetti ed insieme degli elementi embrionali; perciò il sangue, tanto dal punto di vista morfologico, quanto da quello biologico, si dimostra differente dal normale. Caratteri d'imperfezione sono la anisocitosi e specialmente la fragilità rispetto ad abnormi azioni osmotiche e *probabilmente anche a stimoli di fronte ai quali soffrono pure gli elementi sanguigni delle persone normali, ma in grado infinitamente minore; la malaria in primo luogo, il saturnismo e le tossine batteriche.* Caratteri embrionali invece, oltre la presenza di megaloblasti, sono l'ipercromia (notata anche nel caso Sarn. perfino senza anemia) inoltre la prontezza delle riparazioni sanguigne, come nel caso Serd.

Il midollo non è però l'unico organo che nella vita fetale contiene i megaloblasti; almeno altrettanto importante in questo riguardo è il fegato. La stessa grandezza del viscere nei malati di ittero emolitico, accenna ad una persistenza di caratteri embrionali, ossia ad una persistenza della più forte attività proliferativa delle cellule epatiche. Ma anche l'ittero stesso, e rispettivamente la pigmentazione gialliccia della pelle, si spiegano nello stesso modo.

L'ittero non è cagionato da un ingorgo di bile ispessita, giacchè in primo luogo l'ispessimento non esiste, ma poi come dovrebbe esistere quest'ingorgo per tutta la

vita, senza una reazione cirrotica dell'organo, che tanto facilmente reagisce colla fibrosi agli stimoli continuati? Ben più probabile è la spiegazione del HAUS (cit. dal ROLLESTON secondo il quale la bile invece di uscire dalle cellule epatiche solo verso il canalicolo, uscirebbe da ogni lato, anche verso gli interstizi. Specialmente mi sembra venga appoggiata questa spiegazione da un arresto dell'evoluzione del tessuto epatico, per cui le cellule, meno perfettamente differenziate, manterrebbero un certo grado di quell'individualismo che è una delle più cospicue qualità generali della cellula embrionale, che sotto un certo punto di vista rappresenta un organo indipendente, che secerne i suoi prodotti da tutta la sua superficie, diversamente dalle associazioni cellulari divenute tessuti differenziati.

Più difficile è dare una spiegazione della splenomegalia, poichè meno chiare che nel midollo e nel fegato si svolgono le funzioni ematopoietiche nella milza. Che tuttavia anche la splenomegalia non possa esser altro che l'effetto di uno sviluppo cellulare esagerato, e quindi un fatto analogo a quanto avviene ovunque persistano condizioni giovanili, è evidente perchè non vi si riscontrano alterazioni istologiche capaci di giustificare l'ingrandimento. La milza è soltanto grande, non altrimenti abnorme. Se però essa ha normalmente, oltre alle funzioni ematopoietiche, anche la funzione opposta di distruggere le emazie divenute meno resistenti per l'età o per lesioni tossiche, è ovvio pensare che questa funzione, che rappresenta infine un puro carattere residuale d'individualismo embrionale — la nutrizione — sia esagerata se persiste un grado giovanile dei suoi elementi. Ora, in un caso, VAQUEZ e GIROUX hanno constatato realmente un'esagerata fagocitosi splenica nell'ittero emolitico, e il BANTI, il WIDAL ed altri, anche per altre ragioni, credono di spiegare la distruzione aumentata dei globuli appunto con un'esagerazione delle funzioni della milza, il che non trova spiegazione migliore che una persistenza dell'egoismo embrionale.

A mio modo di vedere l'arresto dell'involutione del tessuto megaloblastico non dev'essere considerato solo per sè stesso come la causa nè come l'essenza dell'ittero emolitico, ma come il segno più evidente di un arresto generale dell'evoluzione di tutti gli organi ematopoietici. V'è nello svolgimento normale degli organi un ritmo dettato dalla dipendenza reciproca delle loro funzioni, che fa coincidere l'apparizione d'un tessuto o d'un organo colla disparizione d'un altro, o qualche fase del suo sviluppo collo sviluppo o coll'involutione d'un terzo o d'un quarto.

Se per un motivo ignoto il tessuto, che dovrebbe sparire, rimane attivo, tutto il ritmo s'altra, anche per quegli organi, che con esso stanno in corrispondenza reciproca; la fase, che doveva cessare, persiste non solo nell'organo dato, ma in tutti gli altri. Perciò assieme alla persistenza del tessuto megaloblastico nel midollo e nel fegato, rimangono nelle condizioni giovanili, e quindi patologiche perchè fuori del tempo, l'intero midollo e l'intero fegato, quest'ultimo non solo come organo ematopoietico, il midollo non solo come organo megaloblastico; inoltre la milza, e talvolta, secondo le osservazioni del CECONI, le glandole linfatiche.

Più che una vera malattia l'ittero emolitico è dunque una disarmonia dell'evoluzione, una condizione d'inferiorità costituzionale degli organi connessi colla formazione del sangue, dovuta ad un arresto di sviluppo e alla persistenza di tessuti giovanili oltre il tempo normale, per tutta la vita.

III.

OSPEDALE MAGGIORE IN BOLOGNA

1^a Sezione medica, diretta dal Prof. G. DAGNINI

L'autoanafilassi a frigore nell'emoglobinuria parossistica

per il dott. FRANCESCO SCHIASSI, aiuto.

Nella storia dell'emoglobinuria parossistica da freddo due italiani segnarono le pietre miliari lungo il cammino delle faticose ricerche in cui si cimentarono tanti osservatori: Murri (1) che fin dal 1879 suffragò di fatti inconfutabili la prova dell'eziologia luetica dell'emoglobinuria da freddo e della dissoluzione intra-vascolare dei globuli rossi; Viola (2) che nel 1895, mediante lo studio delle proprietà fisico-chimiche, mise in evidenza l'integrità delle emazie in un suo emoglobinurico e, ciò che più conta, dimostrò come nel siero del suo malato, sotto l'azione del freddo, si producevano sostanze capaci di far uscire l'emoglobina non solo dai propri globuli rossi, ma anche da quelli di individui normali.

Sbarazzato così il terreno dell'ipotesi di un'alterazione dei globuli rossi, l'emoglobinuria parossistica veniva considerata, per la prima volta, come una malattia del plasma, alla cui alterazione è dovuto il fenomeno della dissoluzione delle emazie e la conseguente emoglobinuria.

Donath e Landsteiner (3) chiarirono con una esperienza mirabile il meccanismo di tale dissoluzione, riferendolo alla presenza di un'emolisina.

Widal e Rostaine (4) prima, Widal Abrami e Brissaud (5) poi, studiando l'emoglobinuria parossistica giunsero ad una concezione del processo emolitico secondo la quale l'emoglobinemia, e la consecutiva emoglobinuria, sarebbero legate alla rottura dell'equilibrio fra i vari componenti di un sistema emolitico, presente anche nei soggetti normali.

Il plasma sanguigno contiene, secondo gli autori francesi, un complesso di tre sostanze intimamente unite: il complemento, la sensibilizzatrice e l'antiemolisina. Questo complesso, invece di mantenersi stabile a tutte le temperature, presenta negli emoglobinurici la proprietà di essere dissociato dal freddo ed in ciò risiede l'anomalia sanguigna. La sensibilizzatrice e il complemento, liberati, per azione del freddo, dall'antiemolisina, si fissano sopra le emazie e determinano la crisi emolitica intravascolare.

Accanto a tale concezione del processo emolitico, cominciarono ad essere considerati sotto la luce delle nuove scoperte sugli stati anafilattici, i vari sintomi che accompagnano l'accesso emoglobinurico, e cioè la febbre, l'orticaria, i dolori articolari, il vomito, l'ambascia respiratoria per i quali Micheli, nel Congresso di Medicina Interna del 1910, affermava che l'attacco di emoglobinuria; con il suo corteo sintomatico, è un fenomeno di autoanafilassi.

Intanto andava svolgendosi, l'analisi sperimentale dei sintomi che accompagnano lo stato anafilattico, e fra questi, per opera di Biedl e Kraus (7), furono minutamente studiate le modificazioni vascolari e sanguigne.

Tali modificazioni costituiscono tre sintomi cardinali dell'intossicazione anafilattica, e sono : 1° la caduta della pressione arteriosa, prodotta da una diminuita resistenza in seguito a vasodilatazione periferica ; 2° i disturbi della coagulazione del sangue ; 3° la leucopenia di alto grado nel sangue periferico, con inversione della formula leucocitaria per la diminuzione dei polinucleari, a tal segno che gli elementi bianchi possono essere rappresentati soltanto da mononucleari. Dopo alcune ore (1-2) si inizia una graduale leucocitosi, con prevalenza dei polinucleari.

Widal Abrami e Brissaud (8) cercarono questa serie di fenomeni vascolari e sanguigni nella crisi di emoglobinuria da freddo, provocata sperimentalmente in alcuni loro malati, ed avendoli trovati sempre presenti, concludevano che un attacco completo di emoglobinuria da freddo risulta dall'associazione di due crisi di natura diversa :

1° una crisi anafilattica legata direttamente alla dissociazione del complesso emolitico per azione del freddo ;

2° una crisi emolitica, legata alla natura speciale emolitica degli elementi che hanno subito questa dissociazione e che si trovano perciò liberi nel sangue.

Senza seguire gli autori francesi nelle loro conclusioni terapeutiche, per le ragioni che dirò in seguito, io ebbi l'opportunità di ricercare in una donna affetta da emoglobinuria da freddo, le modificazioni vascolari e sanguigne che si verificano durante quella fase che gli AA. francesi chiamano « crisi anafilattica » e che, qualunque ne sia la natura, nel caso della mia malata, dopo alcuni tentativi, si riuscì a provocare separatamente dalla crisi emolitica.

G. P..., di Tossignano, di anni 33, entrò nella Prima Sezione Medica dell'Ospedale Maggiore di Bologna il 15 febbraio 1914. Anamnesi: il padre è morto in seguito a pleurite; la madre, un fratello e due sorelle vivono in buona salute ; sono morte quattro sorelle, due in tenerissima età di mali imprecisabili, la terza a 8 anni in seguito a varicella, la quarta di 14 anni, dopo un lunghissimo processo suppurativo al torace. L'inferma pare abbia avuto nell'infanzia soltanto il morbillo. Dopo i 10 anni cominciò a soffrire quasi ogni settimana di un forte mal di capo, preceduto da un senso di nausea e da fotofobia. Spesso vomitava. Si poneva in letto al buio e il male, dopo 10 ore o 12 ore, si dileguava, lasciandole una grande spossatezza. A 11 anni si manifestarono suppurazioni in vari punti dell'omero sinistro e della mano sinistra, che durarono circa 3 anni. Fu operata all'omero e l'inferma dice che le fu asportato un pezzo d'osso. Mestruò a 14 anni e da allora le mestruazioni sono sempre state regolari per durata e quantità. Gli accessi di mal di capo continuarono in seguito a presentarsi a vari intervalli, con i caratteri già descritti. A 20 anni rimase incinta : la gravidanza condusse a un parto laborioso, durato 3 giorni e per cui fu richiesto l'intervento del medico. Nacque una bambina che parve florida fino al 6° mese, poi divenne gracile e cagionevole di salute fino al 3° anno. In seguito è cresciuta sana e solo da 2 anni ha accessi di mal di capo, preceduti spesso da vomito e accompagnati da elevazione della temperatura, che scompare con il dileguarsi del mal di capo. Il padre della bimba morì a 29 anni di meningite.

L'inferma a 24 anni, quando si trovava a servizio presso una famiglia di questa città, cominciò a soffrire di un mal di capo quasi continuo, intensissimo specialmente di notte, accompagnato da senso di nausea e qualche volta da vomito.

Stette così oltre un mese; poi consultò un medico che le ordinò delle iniezioni di sublimato corrosivo. Dopo le prime iniezioni il mal di capo diminuì, senza però scomparire, poichè a quando a quando la coglie tuttora, specialmente di notte. Dopo una prima serie di 30 iniezioni, ne fece altre 3 serie nei due anni successivi. A 28 anni sposò un uomo sano, dal quale non ha avuto figli. Si può dire che salvo il mal di capo già ricordato, non ha avuto alcun altro male fino all'autunno del 1911. In un pomeriggio d'ottobre l'inferma stava lavando le sue robe nel cortile, al sole. A un tratto fu colta da un brivido intenso per cui fu costretta ad abbandonare il lavoro: entrò in casa, accese il fuoco e cercò di riscaldarsi. Il freddo le durò circa mezz'ora, poi cessò. Nei giorni

successivi il brivido riapparve, accompagnandosi a mal di capo, a dolori alla schiena e al ventre, con stimolo a urinare. Era già trascorsa una settimana circa dacchè ciò le accadeva quotidianamente, quando s'accorse che l'urina emessa durante o dopo il brivido era rossa. Fu esaminata e fu trovato sangue. Costringendola le sue occupazioni ad abbandonare il letto, si alzava verso mezzogiorno; ma poco dopo era presa dal solito brivido, che si accompagnava ad emissione di urina, le più volte color rosso-scuro: se tornava in letto, in breve tempo emetteva urina più chiara. A poco a poco giunse a tal grado di debolezza da non potersi reggere e allora tenne il letto quasi continuamente, alzandosi solo un paio d'ore la sera, durante le quali cercava di stare ben calda. Stette così per circa 2 mesi e in questo tempo il brivido la colse qualche volta: l'inferma assicura che se il brivido la coglieva in letto non si accompagnava ad emissione di urina scura, mentre questo accadeva quando si alzava. Nel mese di febbraio e gennaio del 1912 cominciò ad alzarsi spesso e gli accessi si fecero frequenti. Nel marzo andò in collina e fino all'aprile stette bene. Il 7 aprile cadde molta neve e in quel tempo ebbe alcuni accessi, con brivido e emissione di urina scura. Durante l'estate 1912 stette sempre bene: nel novembre tornò ad avere alcuni accessi, che poi non si sono più presentati fino al settembre del 1913. Nell'inverno 1912-1913, stava tanto bene, che abbandonò tutte le precauzioni usate prima.

Nel settembre 1913 tornarono gli accessi, con brivido ed emissione di urina scura, con tale frequenza da costringerla a star molto in letto. Un giorno di novembre provò di stare alzata come per esperimento, e la sera di quel giorno, senza aver avuto brivido, emise urina color rosso. Da allora ha sempre tenuto il letto e in questo tempo era divenuta così sensibile al freddo, che bastava si mettesse seduta che era presa subito da forte brivido, però senza emissione di urina scura. Tre giorni prima di venire all'Ospedale provò di alzarsi e circa mezz'ora dopo fu colta da brivido, con emissione di urina scura. Nei due giorni successivi si è alzata senza aver l'accesso. Nell'ottobre 1913 un medico constatò che durante un accesso la temperatura ascellare era salita a 39°.

Dall'esame obiettivo fatto al suo ingresso in Ospedale, risulta che la malata era un soggetto di complessione gracile, in condizioni di nutrizione alquanto scadenti e di età apparente superiore alla reale. Accusava un forte dolore in corrispondenza della parte inferiore dello sterno, dove alla palpazione si rilevava, sulla superficie dell'osso, una piccola prominenza globosa. Dolente pure si presentava l'articolazione della spalla sinistra. Null'altro fu rilevato di importante. Durante i primi giorni di degenza furono fatte numerose determinazioni della pressione sanguigna, alcuni esami morfologici del sangue, ricerche serologiche, nonchè ripetuti esami di urina. I risultati sono riassunti nei quadri seguenti:

Esami di sangue.

	Gl. R.	Gl. B.	Em.	Pol. neutr.	Pol. eosin.	Linf.	Mononuel. grandi
16.2.914 ore 16 (presa da un dito)	3.100000	6820	52	58	0.5	39	2.5
21.2.914 ore 8 (presa da un dito)	4.092000	8600	55	—	—	—	—
27.2.914 ore 9 (presa da un dito)	4.030000	7440	53	—	—	—	—
1.3.914 ore 16 (presa da una vena alla piega del gomito)	3.527000	5890.	—	45	1	50	4

Determinazione della pressione con lo sfignomanometro del Riva Rocci.

	cm.	sin.	mm.	Hg.
16.2.914				105
18.2.914	»	»	»	100
20.2.914	»	»	»	95
21.2.914	»	»	»	95
25.2.914	»	»	»	98
26.2.914	»	»	»	98
2.3.914	»	»	»	98

Nei primi 15 giorni di degenza la diuresi fu sempre scarsa poichè la quantità totale delle urine oscillò di solito intorno ai 500 grammi. L'esame chimico eseguito il 16, 20, 23, 28 febbraio e il 2 marzo non rivelò alcunchè di anormale. Nel sedimento una sol volta furon trovati pochi globuli rossi.

Sieroreazione di Wassermann eseguita il 20.2.914 + + +

Prova di Donath e Landsteiner.

1° marzo 1914 ore 8. Si raccolgono cmc. 6 di sangue parte con la puntura di un dito, parte con la puntura del lobulo dell'orecchio e si lascia coagulare. In seguito a centrifugazione si sono ottenuti dal coagulo oltre 2 cmc. di siero di colore lievemente roseo. Contemporaneamente si sono raccolti cmc. 2 di sangue in una miscela anticoagulante (ossalato di Potassio gr. 2,50 cloruro di Sodio gr. 8,50 acqua distillata gr. 1000); si sono separati mediante centrifugazione i gl. rossi e dopo averli lavati per 4 volte con soluzione fisiologica. (Cloruro di Sodio gr. 8,50 1 ‰), si è fatta una sospensione di gl. rossi in soluzione fisiologica, nella proporzione di 5 : 100.

Con lo stesso procedimento sono stati raccolti il siero di sangue ed i gl. rossi dell'ammalata n. 316 (affetta da postumi di pleurite sin.), indi sono state eseguite le seguenti prove, usando piccoli tubi di vetro alti 2-3 cm. e del diametro di circa $\frac{1}{2}$ cm.

In ogni tubo ponevo 5 gocce di siero e 1 goccia di emulsione di emazie al 5 ‰ in soluzione fisiologica.

Prova dell'emolisi secondo Donath e Landsteiner eseguita il 1° marzo 1914.

Siero	Globuli rossi (emulsione al 5 ‰ in Na. Cl. gr. 8,50 ‰ ₁₀₀)	Condizioni dell'esperimento	Risultati
I° tubo: siero e-moglobinurica.	Emazie emoglobinurica.	Raffreddamento per 10 minuti in ghiaccio, indi nella stufa a 37°.	Emolisi completa (dopo dieci minuti),
II° tubo: siero e-moglobinurica.	Emazie emoglobinurica.	Stufa a 37°.	Dopo 3 ore nessun accenno di emolisi.
III° tubo: siero e-moglobinurica.	Emazie normali.	Raffreddamento per 10 minuti in ghiaccio, indi nella stufa a 37°.	Emolisi completa (dopo otto minuti).
IV° tubo: siero e-moglobinurica.	Emazie normali.	Stufa a 37°.	Nessun accenno di emolisi dopo tre ore.
V° tubo: siero normale.	Emazie emoglobinurica.	Raffreddamento per 30 minuti in ghiaccio, indi nella stufa a 37°.	Nessun accenno di emolisi dopo tre ore.
VI° tubo: siero normale.	Emazie emoglobinurica.	Stufa a 37°.	Nessun accenno di emolisi dopo tre ore.

La diagnosi di emoglobinuria parossistica da freddo, che poteva già esser posta appena raccolte le notizie anamnestiche, con la probabilità di presumere il vero, veniva convalidata dal risultato dell'esperienza dell'emolisi *in vitro*, compiuta secondo le modalità di Donath e Landsteiner.

Il siero di sangue della malata sotto l'azione del freddo acquistava rapidamente spiccato potere emolitico, non solo in contatto delle proprie emazie, ma anche di quelle di un altro soggetto.

Non è a credere che il siero ottenuto per centrifugazione del sangue della emoglobinurica, che, come si è detto, era lievemente roseo, fosse costantemente così tinto per un continuo processo emolitico, poichè la tinta rosea mancò qualche volta allo siero, separato con la stessa tecnica in altre occasioni. Il 2 marzo si provocò un accesso nelle

seguenti condizioni. Temperatura ambiente 20°-C. Alle ore 10,30 antimeridiane l'inferma immerge i piedi fino ai malleoli in un bagno a 13° C, ma, riuscendole troppo molesto, lo si sostituisce subito con un impacco ai piedi, servendosi all'uopo della stessa acqua a 13° C. Poi alle ore 10,45 si è tornati all'immersione e non provando più l'inferma alcuna sensazione sgradevole, si raffredda l'acqua a 10°C. Il bagno è protratto fino alle 11,10. Durante queste manovre l'Inferma ha accusato soltanto un po' di nausea. Rimessa in letto e coperta di alcuni panni di lana, alle 11,15 è stata presa da un forte brivido con vomito. Alle ore 10,45 si è constatato che lo siero non conteneva emoglobina, che è comparsa in una determinazione fatta alle ore 11,25. Durante il bagno sono state fatte le seguenti determinazioni:

Determinazione della pressione omerale sinistra (Riva Rocci).

ore 10,30	mm. Hg.	95 — 98	ore 10,52	mm. Hg.	100.102
» 10,35	»	95 — 98	» 11, 5	»	105.107
» 10,40	»	95 — 98	» 11,17 (brivido)	»	110
» 10,45	»	100 — 102	» 11,25	»	115

Numerazione dei globuli bianchi (apparecchio di Hajem Nachet).

ore 10,35	globuli bianchi	2170	ore 11,10	1810
» 10,45	»	1705	» 11,20	3720
» 11	»	1395	» 11,30	5635
			ore 16,30	13640

Tempo di coagulazione (mi sono servito del metodo della goccia posta su di un vetrino portaoggetti: si considera avvenuta la coagulazione quando la goccia non muta profilo nelle varie inclinazioni).

ore 10,21	Tempo di coagulazione	30' minuti
» 10,42	»	25' »
» 11	»	20' »
» 11,24	»	14' »

Decorso della temperatura durante la giornata dell'esperimento (2.3.918).

ore 11,25	temp. (ascel.)	36°,5	ore 14	temp. ascell.	38°,8
» 11,17 (brivido)			» 16	»	37°,6
» 11,45	temp. (ascell.)	37°,6	» 17	»	37°,4
» 12,15	»	39°,1	» 18	»	37°,0
» 13	»	39°,1	» 19	»	37°,1
			» 20	»	36°,8
			» 21	»	36°,6
			» 22	»	36°,4

Nel pomeriggio l'inferma fu agitata ed ebbe sovente vomito: il mattino successivo, fu notata una lieve colorazione itterica delle congiuntive e della pelle. L'urina estratta col catetere alle ore 11,15 era limpida, alle ore 12 ancora limpida, alle ore 12,15 di color rosa, alle 13 di color rosso-scuro, alle 14 di color rosso-scuro e tale si mantenne fino al giorno 5. In questi 3 giorni la diuresi fu molto scarsa. La prima traccia di sostanza proteica, che non dava tuttavia le comuni reazioni chimiche dell'emoglobina (col guaiaco, con la fenolftalina), comparve nell'urina estratta alle ore 12 del 2 marzo,

cioè circa un'ora dopo il bagno. Trattando quest'urina a freddo con acido solfosalicilico, si otteneva una lieve opalescenza, che col riscaldamento, fino all'ebollizione, diminuiva.

L'esame dell'urina estratta nel pomeriggio del 2 dava tutte le reazioni chimiche delle sostanze proteiche e le reazioni chimiche (alla fenolftalina [Majer] e alla resina di guaiaco) dell'emoglobina.

All'esame spettroscopico apparivano le strie dell'ossi-emoglobina.

Nel sedimento si notavano cumuli di granuli giallo-rossicci, splendenti e qualche globulo bianco.

A proposito delle reazioni chimiche delle sostanze proteiche, debbo rilevare che si presentavano con modalità degne di nota: diluendo l'urina con acqua distillata 1:6 e trattandola coll'acido nitrico a freddo si otteneva un intorbidamento che scompariva con l'ebollizione e ricompariva raffreddando la provetta sotto un getto d'acqua dell'acquedotto: lo stesso fenomeno si otteneva con l'acido solfosalicilico o salicil-solfonico.

Le urine emesse il giorno 3-4-5 erano sempre di colorito rosso scuro o rosso malaga; presentavano le prove chimiche dell'emoglobina e all'esame spettroscopico le strie dell'ossi-emoglobina e qualche volta della metaemoglobina.

Le reazioni chimiche della albumina erano sempre intensamente positive con questa particolarità che diluendo l'urina con acqua distillata nelle proporzioni di 1:6 e trattandola con acido nitrico od acido solfosalicilico, si aveva un intorbidamento che scompariva con l'ebollizione. Se si usava per la reazione l'urina non diluita, l'intorbidamento con l'ebollizione diminuiva notevolmente, ma non scompariva del tutto.

Il 7 comparvero le mestruazioni e siccome nei giorni precedenti si era ripetutamente sottoposta l'inferma al cateterismo, si credette di non poter più usarlo per raccogliere l'urina, indotti a questa rinuncia dal timore di provocare un'infezione vescicale.

La reazione chimica dell'emoglobina (guaiaco e fenolftalina) fu positiva fino al giorno 14, poi costantemente negativa.

La reazione delle sostanze proteiche con l'acido nitrico e l'acido solfosalicilico avvenne con le modalità notate negli esami precedenti fino al giorno 13: nelle urine del 14 e del 17 la lieve opalescenza che si otteneva a freddo scompariva completamente con l'ebollizione. Dopo il 17 le urine non presentavano più alcuna traccia di sostanze proteiche.

Non ostante il modico raffreddamento del bagno (13° - 10° - 8°), la scarsa superficie di immersione e la breve durata, l'accesso provocò notevoli disturbi nella malata, poichè, anche a prescindere dalle molestie dell'accesso febbrile (vomito, cefalea, ecc.), l'eliminazione dell'emoglobina con le urine durò 11 giorni e 15 giorni l'eliminazione di sostanze proteiche.

Le determinazioni fatte durante il bagno avevano messo in evidenza con chiarezza varie modificazioni sanguigne, in una fase precedente all'emoglobinemia e all'emoglobinuria. Ora accadde che il 29 marzo, essendo l'inferma alzata per passeggiare lungo la corsia, fu colta verso le 18,30 da brivido; si pose subito in letto e la temperatura salì a $38,2^{\circ}$ C, per ridiscendere dopo 5 ore sotto i 37° C. L'urina raccolta separatamente, ogni ora, dalle 18 alle 22, e complessivamente dalle 22 alle 10 antimeridiane del giorno successivo, non dimostrò alcuna traccia di sostanze proteiche.

Pensai che quest'accesso febbrile fosse provocato dalla stessa causa morbosa che nella malata aveva prodotto tanti accessi febbrili con emoglobinuria, e perciò intravedi la possibilità di provocarne altri simili, per vedere quali modificazioni sanguigne avvenissero in assenza dell'emoglobinuria.

L'esperimento fu fatto il 30 aprile 1914: alle ore 10,35 l'inferma ha posto la mano sinistra in un bagno d'acqua a temperatura oscillante fra 12° - 8° C. Il bagno è durato fino alle 11,15 e la parte immersa non si estendeva oltre il terzo inferiore dell'avambraccio. Durante il bagno non ha avuto alcuna sensazione spiacevole, salvo un lieve mal di capo e un fugace senso di nausea. Lo stato di benessere è durato fino alle 11,40 quando l'inferma è stata presa da brivido, che si è protratto per 20-25'.

Durante il bagno sono state fatte le seguenti determinazioni.

Misurazione della pressione arteriosa omerale destra (Riva Rocci).

Press. om. d. (nei giorni precedenti all'esper.)	95-100 mm. Hg.
» » » ore 10.45	100-105
» » » » 10.55	105-110
» » » » 11.5	100
» » » » 11.25	105

Numerazione dei globuli bianchi (Ematimetro Hajem Nachet).

La presa era fatta dal polpastrello delle dita della mano destra :

ore 10	Globuli bianchi	6200
» 10.40	» »	6820
» 10.50	» »	4540
» 11	» »	3100
» 11.20	» »	6800

Tempo di coagulazione. — La presa del sangue fu ripetuta ogni 10', dalle ore 10,35 alle 11,20, e la determinazione fu fatta con il metodo descritto nell'esperienza precedente. Non furono rilevate differenze notevoli.

Retrazione del coagulo. — Il sangue veniva raccolto dal lobulo dell'orecchio destro in tubi di circa cmc. 1 di diametro e nella quantità di cmc. 2-5 per ogni tubo.

Sangue raccolto alle ore 10,30. — Dopo quattro ore si osserva un coagulo staccato dalla parete del vaso circondato da siero tinto lievemente di rosa.

Sangue raccolto alle ore 10,55. — Fatto centrifugare immediatamente dopo avvenuta la coagulazione, il coagulo rimane quasi interamente aderente alla parte del tubo, salvo piccoli tratti in cui appare una scarsissima quantità di siero della stessa tinta di quello osservato nella presa delle 10,30. Dopo 4 ore il siero trasudato dal coagulo è abbondante.

Sangue raccolto alle ore 11,5. — Dopo 22 ore il coagulo è ancora attaccato alla parete del vaso, che si può capovolgere senza far uscir nulla: non v'è nemmeno una goccia di siero trasudato dal coagulo.

Sangue raccolto alle ore 11,15. — Dopo 2 ore è avvenuta una notevole retrazione del coagulo, con trasudazione abbondante di siero di colorito roseo.

Decorso della temperatura durante l'accesso.

Ore 8 T. ascellare 36.6	ore 14 T. ascellare 38°,1
(ore 11.40 brivido)	
ore 12 T. ascellare 37°	» 15 T. » 37°,6
» 13 T. » 38°,5	» 20 T. » 36°,7

Nell'urina raccolta col catetere alle ore 12, alle 13 alle 14 del 30 non fu riscontrata alcuna traccia di sostanze proteiche.

Col 1° maggio fu iniziata una cura mercuriale con frizioni quotidiane di unguento grigio (gr. 5).

Il 5 maggio si ripeté l'esperienza del bagno. Alle ore 9,50 l'inferma ha posto la mano sinistra, immersa fino al polso, in un bagno a 16°-17° T. C. Nell'intervallo di circa 10' la temperatura del bagno è stata abbassata a 12°-10° T. C. e mantenuta a questo livello fino alle 10,20. L'inferma che da prima accusava qualche molestia, ha sopportato poi tranquillamente la prova, durante la quale sono state fatte le seguenti determinazioni :

Numerazione dei Globuli bianchi (Ematimetro Hajem Nachet).

La presa era fatta dal polpastrello delle dita della mano destra :	
ore 9.45 Gl. B. 8370	dalle 10.55 alle 11.20 brivido
» 10 » » 7750	ore 11.35 Gl. B. 9920
» 10.10 » » 3030	
» 10.25 » » 4340	

Tempo di coagulazione. — In questo esperimento e nei successivi ho usato il metodo di Loewenthal (9). Si raccolgono 5-6 gocce di sangue nell'incavo di un vetrino per esame in goccia pendente e si giudica avvenuta la coagulazione quando toccando la superficie del sangue raccolto con l'estremità di un tubo capillare, il sangue non sale più nel tubo stesso.

Numerose determinazioni fatte il giorno precedente avevano dato un tempo di coagulazione variabile fra 20'-25' m. Ecco i risultati ottenuti durante l'esperimento del 5 maggio. T. Ambiente 18°-20° C.

Ore	9.45	Tempo di coagulazione	23' minuti
»	10.10	» » »	19' »
»	10.25	» » »	19' »
»	10.40	» » »	20' »

Retrazione del coagulo. — Alcuni cmc. di sangue vennero raccolti in tubi uguali a quelli usati per le esperienze precedenti.

Il coagulo del sangue raccolto alle 7,40 dopo 3 ore è rattratto e ha lasciato trasudare siero roseo. Il coagulo del sangue raccolto alle ore 10 e 10,20 dopo 3 ore è rattratto e ha lasciato trasudare un siero roseo come il precedente.

Alle 10,45 ho estratto cmc. 6 di sangue e centrifugato. Si sono separate poche gocce di siero e dopo tre ore il tubo era occupato da un coagulo di colorito rosso scuro verso il fondo e di colorito chiaro nella parte superiore. Il po' di siero trasudato era di colorito uguale a quello del sangue estratto alle 7,40 alle 10 e alla 10,20.

Cessato il bagno alle 10,20 l'inferma ha accusato sensazione di freddo. Alle 10,55 è stata colta da forte brivido che è durato fino alle 11,20.

Decorso della temperatura.

Ore	8.—	T. ascellare. . . .	36°,4	ore	13. . . .	37°,9
»	10.55	» »	37°	»	14. . . .	38°,4
»	10.55	— 11.20	brivido	»	15. . . .	37°,5
»	12.—	T. ascellare. . . .	38°,4	»	16. . . .	37°,3
»	12.30	» »	38°,3			

In due campioni di urina emessi dalle 13 alle 18 e dalle 18 alle 20 si otteneva con l'acido solfosalicilico e con il ferrocianuro di potassio e acido acetico una lievissima opalescenza, visibile soltanto su fondo nero. Nei campioni di urina emessa prima delle 13 e dopo le 20 non si riscontrò più alcuna traccia di sostanze proteiche.

Alle ore 17,55 dello stesso giorno si ripeté l'esperienza fatta il mattino, facendo porre all'inferma la mano sinistra in un bagno a 19° T. C. e raffreddandolo nello spazio di 10' m. fino a 11°-12 T. C. e mantenendolo sempre a questo livello. Il bagno si è prolungato fino alle 18,30 cioè per 35' m. L'inferma non accusò sensazioni sgradevoli salvo un lieve senso di freddo. Alle 18,40 si estraggono dal lobulo dell'orecchio pochi cmc. di sangue che, immediatamente centrifugato, mostra un siero lievemente tinto di giallo rosa.

Durante il bagno furono fatte numerazioni di globuli bianchi.

Numerazione dei globuli bianchi (Ematimetro Hajem Nachel).

La presa del sangue durante il bagno è fatta dalle dita della mano destra.

17.50	Gl. B.	6510	ore	19	Gl. B.	5680
18.15	»	»				6510
18.30	»	»				8370

Decorso della temperatura.

Ore 17	T. ascellare	37° ₆	ore 20	T. ascell.	37° ₉
» 18	»	37° ₅	» 21	»	37° ₈
» 19	»	37° ₂	» 22	»	37° ₇
			» 4	» ant. del 6.5	T. ascell. 37
			» 8	»	» » » 36° ₄ .

Dopo il secondo esperimento l'inferma non ha avuto brivido, ha dormito bene durante la notte.

La prova dell'emolisi secondo Donath e Landsteiner, compiuta come è stato esposto precedentemente, fu positiva tanto col siero di sangue estratto alle ore 9, come col siero di sangue estratto nell'intervallo fra il 1° ed il 2° bagno. Ho già detto che nell'urina emessa dopo le ore 20 non si riscontrava alcuna traccia di sostanze proteiche.

Il 20° maggio si è ripetuta l'esperienza compiuta il 5 maggio. Temperatura ambiente 19° C. Alle 10,30 l'inferma pone la mano sinistra in un bagno a 13° tenendola immersa fino al polso. La T. del bagno viene poi abbassata in pochi minuti a 10° e a questo livello si prolunga il bagno fino alle 10.55'. Cessato il bagno dopo circa 20' l'inferma appare un po' pallida, accusa senso di freddo e di nausea; poi ogni molestia scompare e a mezzogiorno mangia di buon appetito.

Durante l'immersione furono fatte le seguenti determinazioni:

Numerazione dei globuli bianchi.

La presa del sangue è fatta dalle dita della mano destra.

Ore 10.20	Gl. bianchi	9145	ore 11.10	Gl. bianchi	8370
» 10.35	»	8990			
» 10.47	»	6200			

Nel pomeriggio dello stesso giorno fu ripetuto il bagno nelle condizioni dello sperimento fatto la mattina, prolungandolo però per 38' cioè dalle 18h, 45 alle 19,23. In questo tempo fu fatta quattro volte la conta dei globuli bianchi.

Numerazione dei globuli bianchi.

Ore 18.40	Gl. bianchi	6510	ore 19.15	Gl. bianchi	4650
» 19.—	»	5270	» 20.45	»	5890

La curva termica della giornata è rappresentata dalle cifre seguenti.

Ore 11.—	T. ascell.	36.5	ore 13.50	T. ascell.	37° ₃
» 11.30	»	37° ₂	» 14.30	»	37° ₂
» 12.30	»	37° ₂	» 15.—	»	37° ₄
» 13.—	»	37° ₃	» 17.—	»	37° ₅
			» 18.45	»	37° ₂
			» 19.25	»	36° ₃
			» 20.15	»	37° ₂
			» 21.15	»	37°
			» 22.—	»	37° ₂
			» 24.—	»	36° ₇

Nello stesso giorno fu fatta la prova di Donath e Landsteiner con siero di sangue preso all'ammalata alle 8,30 del mattino e alle 17h del pomeriggio, e la sensibilizzazione fu compiuta tenendo il sistema emolitico a varie temperature, per vedere quale fosse il grado di T. C. oltre il quale non si otteneva più la sensibilizzazione. I risultati furono identici con i sieri dei due diversi salassi:

- 1^a provetta — 10 gocce di siero dell'emoglobinurica + 1 goccia di emazie al 10 % dell'emoglobinurica. Posta in termostato a 37°. Dopo 3 ore *non si osserva emolisi*.
- 2^a provetta — Contenuto uguale alla precedente: raffreddamento in ghiaccio fondente per 10' m. indi in termostato a 37° T. C. *emolisi completa* dopo 2 ore.
- 3^a provetta — Contenuto uguale alle precedenti: raffreddamento per 25' m. a T. C. 4°-6°, indi in termostato a 37°. Dopo 2 ore *emolisi completa*.
- 4^a provetta — Contenuto uguale alle precedenti: raffreddamento per 25' m. a T. C. 10°, indi in termostato a 37° T. C. Dopo 2 ore *emolisi completa*.
- 5^a provetta — Contenuto uguale alle precedenti: raffreddamento a T. C. 15° per 25' m. indi in termostato a 37°. Dopo 2 ore *emolisi parziale*.
- 6^a provetta — Contenuto uguale alle precedenti: lasciata per 25' m. alla T. ambiente di 20' C., indi messa in termostato a 37°. Dopo 2 ore *non si ha affatto emolisi*.

La stessa prova di sensibilizzazione a varie temperature mi aveva già dato identici risultati con siero estratto il 19 maggio, cioè il giorno antecedente a quello dello sperimento per mezzo del bagno.

L'esame dell'urina eseguito su vari campioni prima, durante e dopo l'esperimento dimostrò soltanto una lievissima opalescenza con l'ac. solfosalicilico. Con gli altri reattivi delle sostanze proteiche la ricerca era negativa.

Il 26 maggio fu compiuto l'ultimo esperimento. T. ambiente 22° C. Alle ore 10,50 immersione della mano sinistra in un bagno a 14° C. che viene abbassata a 10° C. poi a 8° C. Il bagno è prolungato per 34'. Circa un'ora dopo la fine del bagno l'inferma ha sensazione di freddo, diviene un po' pallida e agitata, e le molestie durano nelle prime ore del pomeriggio. Durante il bagno furono fatte le determinazioni seguenti:

Numerazione dei globuli bianchi.

La presa del sangue è fatta dalle dita della mano destra.

ore 10,45	Gl. b.	5890	ore 11,45	Gl. bianchi	4340
» 11	» »	4650	» 12,25	» »	5372
» 11,15	» »	4650			

Alle ore 18,30 dello stesso giorno si induce la paziente a por di nuovo la mano sinistra in bagno come la mattina (T. del bagno da prima 13° C. poi a 9° C). Durata del bagno 34'. L'inferma non risente alcun disturbo.

Numerazione dei globuli bianchi.

La presa del sangue è fatta dalle dita della mano destra.

ore 18,28	Gl. bianchi	6820
» 18,50	» »	4650
» 19	» »	6510
» 20,25	» »	6200

26.5.914.

La curva termica della giornata è rappresentata dalle cifre seguenti:

ore 10,30	T. ascellare	37°	ore 17,35	T. ascellare	36°9
» 12,10	» »	37°2	» 19,15	» »	36°4
» 13	» »	37°7	» 20,30	» »	37°1
» 14	» »	37°5	» 21,30	» »	37
» 15	» »	37°	» 22,30	» »	36°8
» 16	» »	37°1			

L'esame dei vari campioni d'urina del 25 del 26 e del 27 maggio nulla rivelò di anormale salvo una lieve opalescenza con l'ac. solfosalicilico. Tutte le altre reazioni delle sostanze proteiche erano assenti.

II.

Ed ora prenderò in esame i fenomeni osservati nei vari esperimenti.

Pressione arteriosa. — Non si rilevarono mai durante l'azione del bagno modificazioni notevoli della pressione arteriosa. Siccome la pressione dell'inferma si poteva considerare costantemente inferiore alla norma poichè, dopo alcuni giorni di riposo in ospedale, oscillava fra 90-100 mm. di mercurio, non può recare meraviglia se l'organismo possedeva la facoltà di non rispondere con ulteriori abbassamenti della pressione a quegli agenti che, in altri organismi, a pressione elevata o normale, possono valere a diminuire la pressione stessa.

Tempo di coagulazione del sangue. Non ho potuto seguire il metodo adottato dagli autori francesi, i quali raccoglievano in un tubo il sangue da una vena della piega del gomito e giudicavano avvenuta la coagulazione, quando il tubo poteva essere rovesciato verticalmente, senza che il sangue ne uscisse. Dalla mia inferma non si riusciva a cavar facilmente il sangue dalle vene, perchè il circolo venoso sottocutaneo era così scarso e composto di vasi così piccoli, da render malagevole il penetrarvi sovente con un ago. Perciò mi servii del metodo della goccia posta su di un vetrino porta oggetti: consideravo avvenuta la coagulazione quando la goccia non mutava più di profilo nelle varie inclinazioni.

Soltanto nel primo esperimento, che fu seguito da emoglobinuria, le determinazioni fatte sul sangue preso durante l'immersione dimostrarono una notevole diminuzione del tempo di coagulazione, che da 30' minuti scese a 14' minuti. Dopo il risultato negativo del secondo esperimento, pensai di usare il metodo di Loewenthal, nella speranza che mi permettesse di rilevare con certezza piccole differenze; ma queste differenze non apparvero, per cui i molti ed in parte ancora ignoti fattori che intervengono nel fenomeno della coagulazione, se si mostrarono influenzati nel primo esperimento, in cui avvenne con certezza la crisi emolitica, non parvero modificati nelle prove successive, in cui mancò sempre la emoglobinuria, pur essendo presenti tanti altri fenomeni dell'accesso.

Retrazione del coagulo. — Le determinazioni fatte non permettono di trarre alcuna conclusione. Ad onor del vero debbo avvertire che si cercarono eventuali ritardi nella retrazione del coagulo in esperimenti in cui mancò sempre l'emoglobinuria.

Diminuzione del numero dei globuli bianchi. — La conta dei globuli bianchi dimostrò una notevole diminuzione dei leucociti tutte le volte che la prova del bagno fu seguita o da accesso febbrile con emoglobinuria o anche soltanto da accesso febbrile. La presa del sangue era fatta da un dito della mano non immersa e ripetuta ogni 5-10' minuti per la durata del bagno, cioè per tutto quel periodo di tempo durante il quale si può presumere che l'azione del freddo produca nel sangue di un emoglobinurico le modificazioni precedenti e contemporanee alla sensibilizzazione delle emazie.

Riguardo al momento in cui avvengono le modificazioni ematologiche e in particolar modo la variazione del numero dei globuli bianchi in rapporto con l'inizio della crisi emolitica, è interessante considerare i risultati ottenuti nella prima prova, che fu la sola seguita da emoglobinuria. Il bagno fu iniziato alle ore 10,30 e in 15' minuti i globuli bianchi scesero a 1705 da una media di 6500, constatata in 5 esami nei giorni precedenti. In questo tempo non era ancora comparsa l'emoglobinemia, poichè alle

10,45 si constatò che lo siero era privo di emoglobina. Questo rilievo ha tanto maggiore valore in quanto di rado si otteneva dall'inferma siero privo di emoglobina, qualunque fosse il momento della presa del sangue. L'emoglobina apparve nel siero in una determinazione delle 11,25, quando il numero dei globuli bianchi cominciava a risalire verso la norma, raggiunta alle 11,30. Quindi ammettendo anche che alle 11,25 fosse iniziata l'emolisi in rapporto con la prova del bagno (il che potrebbe essere messo in dubbio poichè, come ho già detto, il siero che si otteneva dal sangue dell'inferma, indipendentemente dal bagno, nel riposo in letto, ben coperta, quasi sempre era tinto di rosa per emoglobina), il fattore che determinava la leucopenia interveniva sicuramente prima dell'inizio della crisi emolitica e cioè durante il tempo in cui avviene la sensibilizzazione delle emazie.

Ma se leucopenia e sensibilizzazione delle emazie fossero i due aspetti di uno stesso fenomeno, che da un lato si manifesta come una modificazione umorale con la fissazione dell'emolisina sulle emazie e dall'altro come una modificazione morfologica con una notevole diminuzione dei globuli bianchi, mal si accorderebbe questa concezione con i risultati di quelle prove nelle quali, non ostante la presenza del complemento e dell'emolisina, constatate *in vitro*, non si ebbero i segni sicuri dell'emolisi. Difatti nelle numerose prove eseguite senza provocare il fenomeno caratteristico della malattia, cioè l'emoglobinuria, una notevole diminuzione dei globuli bianchi durante l'azione del freddo si osservò costantemente. Per cui si può concludere che non ostante l'inferma presentasse sempre nel siero l'emolisina e il complemento, dimostrabili con la prova di Donath e Landsteiner, la crisi emolitica nell'organismo avveniva soltanto sotto un'energica azione del freddo, laddove la diminuzione dei globuli bianchi era legata ad una reazione che si produceva, anche indipendentemente, per l'azione di uno stimolo più moderato.

Saggiata la reazione dell'inferma a temperature moderate, capaci però di produrre lievi accessi senza emoglobinuria, indagai la possibilità di provocare nella medesima giornata due accessi, ponendomi nelle stesse condizioni sperimentali. Tale tentativo fu ripetuto tre volte e cioè il 5, il 20 e il 26 maggio. I risultati ottenuti, già esposti in dettaglio precedentemente, sono riassunti nella seguente tabella (tabella N. 1).

Come risulta dalla tabella, durante la prima immersione della giornata si ebbe una diminuzione dei globuli bianchi; durante la seconda tale diminuzione o mancò o fu di grado lievissimo. Inoltre mi preme mettere in rilievo il fatto che il secondo bagno, anche se prolungato più del primo, non riuscì mai a provocare l'accesso febbrile e i fenomeni subiettivi, quali il brivido la sensazione di freddo, la nausea.

Accadeva adunque che sebbene l'inferma reagisse così squisitamente alla prova del bagno praticata nelle ore del mattino, nelle ore del pomeriggio, alla stessa temperatura ambiente, e con l'acqua raffreddata allo stesso grado, non si otteneva più alcuna reazione, anche se si prolungava l'immersione di qualche minuto.

Se l'accesso febbrile con tutto il corteo di fenomeni subiettivi e le modificazioni ematologiche fossero dovuti esclusivamente alla crisi emolitica sotto l'azione del freddo, si potrebbe pensare che la diversità dei risultati stesse in rapporto con un minor numero di emazie emolizzate nella prova del pomeriggio. Mancandomi il controllo dell'emoglobinuria, avrei potuto confrontare il grado di emoglobinemia nei due diversi momenti, ma ormai avevo abbandonato la ricerca dell'emoglobinemia perchè il siero che ottenevo dall'ammalata era quasi sempre tinto di rosa per emoglobina disciolta, qualunque fosse il momento in cui facevo la presa del sangue, indipendentemente dalle prove del bagno. E ammesso anche che nella prova del mattino avvenisse una lieve emolisi senza eliminazione di emoglobina, nè di altre sostanze proteiche, non mi sarebbe facile comprendere la ragione per cui l'emolisi mancasse nella prova del pomeriggio. Nè vale pensare che dopo la prova del mattino poteva essere scomparso dal sangue qualche elemento del sistema emolitico, cioè l'emolisina o il complemento, poichè il 5 e il 19 maggio feci la prova di Donath e Landsteiner con siero estratto la mattina alle 8 e il pomeriggio alle 17 (cioè un'ora prima del secondo bagno) e la trovai sempre positiva.

A me sembra che per comprendere la successione dei fenomeni, nell'accesso completo ed in quelli incompleti, si debba ammettere che l'azione del freddo produceva nell'inferma:

1° una serie di fenomeni d'ordine anafilattico (leucopenia transitoria seguita da leucocitosi, diminuzione del tempo di coagulazione, nausea, malessere generale, febbre);

2° la crisi emolitica.

Queste due serie di fenomeni si potevano ottenere separatamente a seconda dell'intensità dell'azione del freddo, la quale, se moderata, provocava soltanto la prima serie, se intensa, anche la seconda.

Widal, Abrami, Brissaud, tenendo conto delle variazioni vascolari e sanguigne (diminuzione della pressione, del tempo di coagulazione del sangue, del numero dei globuli bianchi) e basandosi sulle conclusioni dell'anafilassi sperimentale, supposero che la prima serie di fenomeni sia equivalente ad una crisi anafilattica legata direttamente alla dissociazione del complesso emolitico (emolisina - complemento - antiemolisina) per azione del freddo.

Non credo si debba seguire gli autori francesi e ammettere che la crisi anafilattica sia realmente legata alla dissociazione di quel complesso emolitico, la cui esistenza non è poi chiaramente dimostrata, poichè se anche fosse chiaramente dimostrata per gl'individui normali e per gli emoglobinurici, mal si comprenderebbe come la crisi ana-

filattica possa avvenire senza emolisi notevole, una volta supposto che la crisi anafilattica stessa sia legata alla liberazione dell'emolisina e del complemento da quell'unione con l'antiemolisina, che impedisce l'azione emolitica.

Pur tuttavia, se anche non corrisponde al vero il nesso causale fra rottura del complesso emolitico e crisi anafilattica sotto l'azione del freddo, innegabile sono i fatti che stanno a dimostrare come nell'attacco completo ed incompleto di emoglobinuria avvenga una serie di fenomeni d'ordine anafilattico.

Credo di non illudermi se dalle ricerche compiute sembrami scaturisca una nuova prova della natura anafilattica di alcuni fenomeni nell'accesso di emoglobinuria da freddo.

Nella prima esperienza del 2 marzo, che condusse ad un attacco completo, durante il bagno osservai un'intensa leucopenia e una maggiore rapidità di coagulazione del sangue.

Cinque ore dopo alla leucopenia era subentrata leucocitosi.

Nella seconda esperienza del 30 aprile si ebbe leucopenia durante il bagno, poi l'accesso febbrile senza emoglobinuria. Nelle altre tre esperienze ripetute due volte nella stessa giornata, solo nella prova del mattino si osservò una costante diminuzione dei globuli bianchi e due volte su tre elevazione termica febbrile, senza emoglobinuria: la prova della sera, pur essendo protratta più di quella del mattino e pur non mancando il complemento e l'emolisina (dimostrati *in vitro*), non solo non produceva l'emoglobinuria, ma nemmeno la leucopenia e la febbre come al mattino.

Questo fenomeno entra nella serie dei fenomeni anafilattici e si può esprimere nei seguenti termini: l'organismo dell'inferma, sensibile la mattina all'azione del bagno, che provocava una serie di fenomeni i cui esponenti principali erano la diminuzione transitoria dei globuli bianchi e l'accesso febbrile, preceduto da nausea e brivido, non era più sensibile allo stesso agente, fatto intervenire, con la stessa o maggiore intensità, nelle ore del pomeriggio; cioè la prima prova produceva una desensibilizzazione rispetto al freddo del bagno.

Questo modo particolare di reagire alla azione del freddo è analogo al fenomeno della desensibilizzazione all'azione dell'antigene in certi stati anafilattici.

Dale (10), le cui esperienze sono ampiamente riferite da Bayliss (11), studiando le reazioni anafilattiche su di un organo isolato e precisamente su l'utero di cavia, dimostrò che un utero, sensibilizzato rispetto al siero di cavallo, reagisce con una potente contrazione ad una prima dose di antigene (siero di cavallo), ma è incapace di rispondere a una seconda dose. Tale è il fenomeno della desensibilizzazione.

Concludendo, alla serie dei fenomeni che dimostrano l'autoanafilassi da freddo nei malati di emoglobinuria parossistica, oltre le modificazioni vascolari e sanguigne delle quali la più costante è la leucopenia, si deve aggiungere anche il fenomeno della desensibilizzazione all'azione dell'antigene (freddo). A me basta constatare il fatto, il quale costituisce una nuova prova per la dimostrazione della possibilità che un agente fisico possa agire come antigene nella determinazione di uno stato anafilattico.

(Continua).

Diritti di proprietà riservati. — L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

SOMMARIO:

- I. **F. Valagussa** - *Antigeno-terapia paraspecifica di alcune malattie infettive nell'infanzia.* —
II. **F. Schiassi.** - *L'autoanafilassi a frigore nell'emoglobinuria parossistica.*

I.

Antigeno-terapia paraspecifica di alcune malattie infettive nell'infanzia

per il prof. F. VALAGUSSA

Medico Primario nell'Ospedale del Bambino Gesù,
Direttore dell'Istituto Emilio Maraini per lattanti - Roma.

La cura delle malattie infettive acute e delle complicazioni a mezzo di sostanze chimiche che per la loro azione siano capaci di determinare la febbre è di pratica relativamente antica. In seguito si fecero i primi tentativi terapeutici a mezzo di sieri eterogenei non specifici in una serie svariata di malattie d'infezione. Ma se da molti l'azione di questi sieri fu ritenuta utile e dimostrata tale in base alle osservazioni cliniche, errata ne fu l'interpretazione sulla causa dell'azione benefica di essi attribuendola a fatti ed a condizioni specifiche del siero e non ad una causa d'indole generale comune al siero e ad altre albumine allo stato di soluzione colloidale.

Quando si pubblicarono i primi studi e le prime osservazioni di vaccino-terapia si sostenne dai più, ed io stesso sostenni, che i vaccini veramente attivi, fossero gli autovaccini preparati dai ceppi medesimi che determinavano l'infezione del soggetto che doveva essere sottoposto alla cura vaccinoterapica. Oggi Writgh stesso, non soltanto diminuisce l'importanza dell'autovaccinoterapia curativa ma dà, la preferenza, per l'azione terapeutica più spiccata, agli *stok* vaccini del commercio e sostiene che in molti casi la vaccinazione non specifica sia più attiva di quella specifica.

E quanto vale per i sieri e per i vaccini, vale anche per alcune forme di chimio-terapia nelle quali la sostanza medicamentosa si trova in quantità minima e non tale da rappresentare l'elemento sterilizzante di una determinata infezione circolante. Ciò si dica per la collobiasi di chinino, per il sublimato, ecc.

Nè azioni specifiche o misteriose hanno i preparati di metalli colloidali ai quali non possiamo e non dobbiamo negare efficacia in molti stati infettivi ma ai quali però dobbiamo togliere molto valore di specificità considerandoli non come rimedi elettivi per l'una o per l'altra malattia a seconda del metallo dal quale sono derivati ed a seconda del metodo di preparazione, bensì come rimedi ad azione generale.

Altre sostanze di natura differente introdotte nell'organismo per via endovenosa sono capaci di agire come mezzi difesa e sono sostanze che hanno avuto ed hanno un largo impiego nella terapia di molte malattie infettive quali: il nucleinato di soda, il latte, l'olio grigio, l'autoemoterapia a mezzo dell'acqua distillata, il salvarsan ed il neo salvarsan, le emulsioni di germi non patogeni, ecc. Può essere che tutte queste sostanze agiscano (Novy e Kruif) per l'intermediario di un corpo Z che deriverebbe dal sangue e che all'azione di esso l'organismo risponderebbe con una reazione *optima* avendo esso la sua origine dall'organismo stesso.

Ed è certo che non ad un'azione elettiva ma ad un'azione comune di queste sostanze deve essere attribuito l'effetto terapeutico benefico e, molto probabilmente, più che ad un'azione chimica attiva generale di queste sostanze l'efficacia è dovuta allo stato fisico, efficacia che si esplica per molte di esse, almeno in apparenza, con la sola azione piretogenica.

Che la febbre, per gran parte delle malattie infettive, stia a rappresentare un esponente di un processo di difesa non è un concetto nuovo e che la pratica di combattere empiricamente le febbri di origine ignota mediante antipiretici chimici di differente natura possa essere di grave danno non è neppure un fatto nuovo. Io stimo che nell'ultima pandemia influenzale (1918-1919) non pochi malati sono stati danneggiati del largo uso di una cura assurda sintomatica fatta a base di antipiretici chimici che non valevano che a deprimerne profondamente il sistema nervoso ed il cuore ed a peggiorarne le condizioni renali.

Nel 1916 Soxl e nel 1917 Miller parlarono per la prima volta di terapia delle malattie a mezzo della febbre e l'uno denominò questo metodo Fieberbehandlung l'altro Pyrogenic Therapy. Nel 1918 Kontschweller chiamò questo sistema di cura Pireto-terapia, denominazione che non indica che un epifenomeno incostante dell'azione di alcuni autigeni sull'organismo umano.

Ma la concezione pura e semplice della piretoterapia come fatto sembrerebbe paradossale se prima di esporre i risultati clinici non si approfondissero, per quanto è possibile, le origini di quelle manifestazioni generali che sono date da processi febbrili che si sommano ad altri processi febbrili. La febbre invocata per curare la febbre potrebbe a prima vista considerarsi come un assurdo se la febbre terapeutica non stesse a rappresentare che un epifenomeno di intime trasformazioni subite dalla linfa, dai leucociti, dai corpi batterici circolanti, dalle piastrine, ecc., per effetto delle sostanze che a scopo terapeutico vengono introdotte in circolo.

È opportuno, per comprendere il meccanismo di difesa di queste sostanze, di adottare il linguaggio proposto da Wright recentemente, e che è un linguaggio tecnico abbastanza semplice in materia di immunità vaccinale e di vaccinoterapia. Lord Multon chiamò « potere filattico » il potere di difesa che ha ogni organismo per combattere un'infezione determinata ma, non basta possedere questi poteri di difesa, occorrono i mezzi di trasporto da un punto all'altro dell'organismo a mezzo dei poteri batteriotropici del sangue e sono questi *vettori* che Wright, chiama nel fenomeno con l'appellativo di *catafilassi*. La filassi e la catafilassi sono le difese normali dell'organismo ma queste difese possono essere rafforzate a mezzo della reazione *epifilattica* (Wright) che può essere ottenuta dall'introduzione nell'organismo di sostanze multiple vaccinanti che inoculate in dose attiva determinano da prima una fase di minore resistenza (fase

negativa) che Wright oggi chiama *fase apofilattica*. A questi tre nuovi termini ne va aggiunto un quarto *l'ec-filassi* ossia la neutralizzazione dei poteri difensivi del sangue di una determinata regione o in un determinato momento.

Wright fa molto opportunamente notare quanta differenza esista fra le condizioni nelle quali si svolge la vaccinazione preventiva e la vaccinazione terapeutica: nel primo caso i poteri filattici e catafilattici sono normali e noi rafforziamo la difesa con l'introduzione di elementi epifilattici mentre che, nella vaccinoterapia al momento dell'iniezione curativa, l'organismo può mancare degli elementi catafilattici e perciò gli elementi epifilattici introdotti sotto forma di vaccino falliranno nella loro opera di difesa non trovando quelle sostanze sensibili allo stimolo *epifilattico*. « *La catafilassi*, dice Wright, *ha tale importanza contro le malattie batteriche che non esiterei ad affermare che se noi dovessimo scegliere fra epifilassi efficace senza catafilassi e catafilassi senza epifilassi, noi dovremmo scegliere quest'ultima* ».

Ciò che in altri termini potremmo esprimere col concetto che: se la resistenza organica individuale, se l'attività umorale del soggetto sono assenti a poco od a nulla giovino quegli elementi che valgono ad aumentare la resistenza giacchè, matematicamente, non è aumentabile ciò che non esiste in origine.

L'alterata difesa dell'organismo dà modo ai germi d'invaderlo e Wright distingue due tipi di microrganismi che possano svilupparsi con maggiore o minore facilità nel sangue dopo che il potere antitriptico di esso sia stato ridotto per l'aumentata quantità di tripsina e che l'alcalinità sia stata diminuita; poche specie di germi, e fra esse gli stafilococchi e gli streptococchi, possono, secondo Wright svilupparsi nel fluido sanguigno inalterato: questi sono chiamati germi *siero-saprofiti*: mentre quelli che si sviluppano nel sangue alterato si chiamano *sierofiti*. Ora l'organismo combatte i germi siero-saprofiti a mezzo dell'afflusso dei fluidi sanguigni normali, mentre l'infezione sierofitica non può essere combattuta che dai leucociti che possono entrare in azione di difesa sia in assenza che in presenza del siero del sangue. Ma quando nuovo sangue attivo non arriva per modificare il chimismo nel siero, l'organismo, rimarrà preda all'infezione sierosaprofitica. D'altro canto i fluidi normali del sangue procurano un mezzo colturale adatto nel quale i germi sierofitici possono svilupparsi e moltiplicarsi. « *Ma ciò che c'interessa è di sapere*, dice Wright, *se il corpo reagisce ad ogni infezione, egualmente a mezzo dello sviluppo di un potere antitriptico aumentato dal siero: ciò fa sì che il siero diventi un mezzo di coltura favorevole ai germi sierofiti*. Rimane da determinare se il sangue possa acquistare il potere di uccidere i germi sierofiti.

Con un ingegnosa esperienza Wright viene a dimostrare che il siero nelle infezioni settiche acquista il potere di uccidere gli organismi sierofitici e quest'effetto battericida si ha tanto per lo stafilococco che per lo streptococco ciò che apre l'orizzonte alla questione dell'immunizzazione non specifica.

Per molti anni tutti accettammo come un dogma, che Wright stesso sostenne, che l'immunizzazione era strettamente ed assolutamente specifica mentre oggi Wright ci dimostra che il *miglior vaccino da impiegarsi sarà uno qualunque che alla prova dia migliore reazione immunizzante rispetto al germe che noi ci proponiamo di combattere*.

Queste recenti vedute di Wright, frutto di ricerche sperimentali e di osservazioni cliniche, rendono ragione a molti dati di fatto che furono accolti con scetticismo dall'intransigenza dei sostenitori ad oltranza della vaccinoterapia specifica.

Non certo in questo lavoro, poichè ben differente è la finalità che mi propongo, enumererò e citerò tutti i tentativi di vaccino-terapia omologa ed eterologa che sono stati fatti in questi ultimi anni e soltanto voglio ricordare che il Mautè nel 1917 riferiva alcuni risultati interessanti di cura della febbre tifoide ottenuti con vaccini preparati con germi non patogeni coltivati dalle acque. In due lavori, dal Micheli e dal Quarelli, nei quali mirabilmente i risultati del laboratorio trovano una diretta applicazione nella clinica, è dimostrato come il vaccino colerico, più facilmente dosabile e meno tossico di quello tifico, può agire per via endovenosa molto attivamente nell'infezione tifoide. Ed il primo fatto che si manifesta dall'iniezione endovenosa del vaccino colerico è l'azione piretogenica, preceduta da brivido, che può raggiungere fino a $41^{\circ}.5$, che può durare fino a sei ore e che cede per crisi con sudori abbondanti.

Fra le deduzioni più importanti del lavoro del Micheli e Quarelli vi è la seguente:

« L'iniezione endovenosa, e in minimo grado l'iniezione sottocutanea ed intramuscolare, di materiali proteici diversi ed in particolar modo di proteine batteriche è capace di esercitare nelle infezioni tifoidi e forse anche in altri processi infettivi, una spiccata azione risolutiva e talora abortiva in maniera affatto indipendente dalla natura delle proteine inoculate. Che in altre parole: i diversi vaccini omologhi ed eterologhi non si differenziano sostanzialmente agli effetti curativi che per la varia dose a cui agiscono ». Ma, dall'eterovaccinoterapia antitifica gli Aa. traggono una deduzione ben più interessante e riportano la benefica azione di queste albumine eterogenee all'azione piretogenica di esse e concludono che *« la batterioterapia del tifo con vaccini analoghi o eterologhi rappresenta essenzialmente uno stimolo dei processi non specifici di difesa dell'organismo contro l'infezione »*.

Rotte le pastoie di una vaccinoterapia specifica da una serie notevole di lavori era naturale che dal campo delle proteine batteriche si passasse allo studio dell'azione e degli effetti della inoculazione endovenosa, sottocutanea ed intramuscolare di sostanze albuminoidi di rapido assorbimento e di più facile preparazione e se ne studiasse l'azione fisiologica e terapeutica.

Queste sostanze, che abbiamo veduto essere capaci di esercitare spesso un'azione piretogenica, sono elementi *epifilattici* che al pari dei vaccini specifici, con l'esponente per alcuni dell'epifenomeno piretico, determinano nel plasma sanguigno e negli elementi figurati nella linfa quelle modificazioni che danno come risultante un'immunità attiva dell'organismo contro l'infezione settica in genere. Queste sostanze *epifilattiche* stimolano adunque i poteri catafilattici degli organismi in preda ad un'infezione microbica e perciò non possono agire, al pari dei vaccini batterici, se l'infezione ha distrutto le sostanze filattiche e catafilattiche normali dell'organismo. Così si spiegano i casi d'insuccesso terapeutico.

Antigeno-terapia con peptone. — Nolf, dopo ricerche sperimentali molto interessanti, aveva preconizzata l'azione del peptone sull'uomo per via cutanea nella cura dell'emofilia, negli stati emorragici e nell'emoglobinuria parossistica a frigore. L'iniezione endovenosa di peptone produce, secondo Nolf, un effetto proficuo dipendente dalla dose iniettata, che si rileva con un'ipertermia di qualche ora, accompagnata da un forte brivido della durata di 10'-15' a cui segue il periodo di calore ed una copiosa traspirazione e conseguente defervescenza. *L'iniezione endovenosa di peptone si com-*

porta come l'iniezione endovenosa di vaccino batterico. È bene notare che i peptoni del commercio, anche i migliori, sono costituiti da una miscela di peptone ed albumose ed a queste ultime si deve l'azione vaccino-terapeutica non specifica attribuita al peptone. Lüdke impiegò con vantaggio una soluzione di deuterio-albumosa Merk al 2 %, alla dose 1 cmc, per la cura della febbre tifoide. Ma quando egli volle cambiare di preparato non ottenne più reazione febbrile e con l'assenza di questa mancò anche l'azione terapeutica. Gibson nega ogni azione piretogenica al peptone puro. È noto che nella scelta del peptone da iniettarsi dovremo andare molto guardinghi e non dovremo mai adoperare dei peptoni acquistati nelle farmacie e malamente conservati. Adoperando tali peptoni faremmo dell'antigenoterapia coi corpi batterici dei germi della putrefazione in essi contenuti. È invece opportuno di valerci di soluzioni di peptone garantite dal buon nome di Istituti onde avere un prodotto sicuro e nella qualità e nel modo di conservazione. Soprattutto rifiuteremo quei peptoni che abbiano odore cattivo o nauseante dovuto a prodotti di ossidazione d'origine batterica che sarebbero certo pericolosi per l'organismo che dovesse riceverli.

Per quanto si riferisce alla posologia del peptone non tutti sono d'accordo sulle dosi da iniettarsi. Jobling, Bull, Petersen, Eggstein, Manier, Dunklin adoperano piccole dosi (0,25 d'una soluzione all'1 % per via endovenosa) Nolf invece inietta delle dosi molto più forti partendo da una dose iniziale di 6 centimetri cubici di una soluzione al 10 % fino a 15 cmc. della stessa soluzione, ciò che equivale a gr. 1,5 di peptone. Sembra che il migliore risultato si abbia praticando l'iniezione a digiuno. I fenomeni di reazione per l'iniezione di peptone, oltre alla febbre, consistono in una maggiore frequenza transitoria del polso, cefalea, arrossamento delle guance, dolori lombari, qualche colpo di tosse alla quale non di frequente si accompagnano dei conati di vomito. Altre volte, invece, adoperando peptoni scadenti od alterati, all'atto stesso dell'iniezione endovenosa, il polso diventa molto frequente e piccolo, il volto si fa cianotico, il respiro profondo e segue uno stato di ansia.

Quando una setticoemia è accompagnata da complicazioni polmonari l'iniezione di peptone produce sovente una dispnea notevole con angoscia (Nolf).

Per ben saggiare la tolleranza del peptone bisogna, come dice Nolf, essere prudenti alla prima iniezione, misurare la velocità d'iniezione in modo da introdurre 5 cmc. della soluzione di peptone al 10 % in un minuto primo. Nolf raccomanda anche, mentre si pratica l'iniezione, di far tenere da un assistente il polso e di fargli contare ad alta voce il numero delle pulsazioni ogni 15 secondi. La frequenza del polso è un reattivo molto sensibile come indice della tolleranza del peptone e basta diminuire la velocità dell'iniezione per fare in modo che la frequenza del polso non sia eccessiva. Per le iniezioni endovenose mi giovo sempre di aghi di Pravaz sottilissimi adattati ad una siringa Luer o Record da 5 a 10 cmc.

Nolf consiglia, nella eventualità che lo shok peptonico si producesse, shok analogo a quello anafilattico, d'iniettare sotto cute mezzo o un c. c. di soluzione d'adrenalina al millesimo.

L'effetto terapeutico si ottiene secondo Nolf con dosi non superiori ai 15 cmc. della soluzione al 10 % ed egli non ha mai superato tali dosi nella cura delle setticoemie. La soluzione di peptone debolmente alcalina e ripetutamente filtrata deve essere sterilizzata all'autoclave. Nolf ripete le iniezioni ogni due giorni fino alla defervescenza

e quando le iniezioni fatte ogni due giorni provocano una depressione termica della durata di 24 ore e si ottiene un abbassamento medio della curva termica, il malato accusa un senso di benessere ciò che già dà un grande vantaggio per il paziente. Non sembra, secondo Nolf, che l'azione del peptone sia limitata ai centri termoregolatori ed il miglioramento del malato si manifesti per la diminuita eccitabilità del sistema nervoso, per la tendenza al riposo, per la poliuria transitoria, per la minore prostrazione. Anche la diarrea nei casi di febbre tifoide si attenua, le feci si fanno composte, il meteorismo sparisce e la lingua diventa più umida. In ogni caso, qualora la malattia si prolunghi, si osserverà facilmente come il carattere di essa diventi più mite.

Nolf nel suo primo lavoro diceva: *sembra che il peptone possa stimolare le forze di difesa dell'organismo anche se invece di somministrarlo per via intravenosa lo si inietta nei muscoli*, ed infatti egli iniettò in casi di febbre tifoide, ogni giorno od ogni due giorni, 10 cmc. di una soluzione sterile al 5 % nei muscoli glutei ottenendo dei risultati benefici sul decorso della malattia senza correre il pericolo dello *shok* da peptone come può accadere per la iniezione endovenosa.

Come è noto il peptone del commercio è costituito da una miscela di peptone ed albumosa ed è quest'ultima che agisce come antigene. La fisiologia ci dice inoltre che il peptone iniettato (specie nelle vene) determina reazione febbrile alla quale si accompagna leucopenia seguita da leucocitosi: inoltre come abbiamo veduto per i casi clinici di Nolf, l'iniezione endovenosa di peptone provoca lo *shok* peptonico analogo allo *shok* anafilattico.

Questi fatti e la difficoltà di ripetere più volte in uno stesso bambino le iniezioni endovenose m'indussero a ricercare se era possibile di ottenere un buon effetto curativo dalle iniezioni endomuscolari di peptone in alcune infezioni dell'infanzia, tale da permettere l'impiego pratico delle soluzioni di peptone.

Nel giugno 1918 comunicai all'Accademia Medica di Roma i risultati delle mie osservazioni e delle ricerche sull'azione delle soluzioni di peptone nella cura della febbre tifoide dei bambini. I casi da me curati sono stati 51 tutti in bambini fra i 14 mesi ed i 12 anni. La soluzione che ho adoperato è stata sempre quella di Nolf, ossia una soluzione sterile di peptone al 5 % in soluzione fisiologica lievemente alcalinizzata e perfettamente limpida. Dopo un'accurata selezione di differenti peptoni, selezione fatta con controlli batteriologici e con esperimenti sull'animale, ho scelto come tipo di peptone quello dello Istituto Sieroterapico di Berna.

Le iniezioni intramuscolari sono state fatte nella regione glutea. Ho seguito due modalità tecniche ossia ho considerato l'antigene peptone come una proteina di un vaccino paraspessifico ed ho aspettato, prima di praticare la seconda iniezione, che la fase negativa stabilitasi in seguito ad una prima iniezione, fosse scomparsa in modo da ottenersi una serie alternata di fasi negative e positive fino a defervescenza quasi completa.

Una seconda modalità l'ho seguita facendo una serie d'iniezioni subentranti in modo da introdurre un quantitativo alto di sostanza epifilattica tale da ottenere uno stimolo continuato per ristabilire la filassi e la catafilassi normale del sangue e della linfa.

I casi curati con l'antigene peptone si debbono dividere per l'età nel seguente elenco:

- 1 caso in bambino di quattordici mesi ;
 3 casi in bambini di venti mesi ;
 6 id. id. di due anni ;
 5 id. id. di tre anni ;
 9 id. id. di quattro anni ;
 8 id. id. di cinque anni ;
 7 id. id. di sei anni ;
 6 id. id. di sette anni ;
 4 id. id. di otto anni ;
 5 id. id. di nove anni ;
 7 id. id. di dieci anni ;
 8 id. id. undici anni ;
 7 id. id. di dodici anni.

La cura è stata cominciata in un caso in VI giornata: in 7 casi in VIII giornata: in 10 casi in IX giornata : in 15 casi in X giornata : in 10 casi in IX giornata : in 15 casi in X giornata : in 5 casi in XI giornata : in 6 casi in XII giornata ; in 2 casi in XV giornata. Nei rimanenti 5 casi non potei conoscere la data d'inizio della malattia.

Non mi sembra utile di riassumere le storie cliniche dei casi di febbre tifoide curati con le iniezioni endomuscolari di peptone, non potrei dire nè cose nuove, nè esporre fatti interessanti. Ho avuto cura di sottoporre alle iniezioni di peptone i casi più gravi. Ogni malato veniva curato con questo mezzo soltanto dopo avere eseguita la reazione di Widal od in qualche caso dubbio, anche l'emocoltura o la prova di Nœufel. Perciò la cura a mezzo del peptone l'ho cominciata non prima del sesto giorno di malattia, in qualche caso alla fine del secondo settenario. Nessun'altro mezzo antipiretico nè fisico, nè chimico fu adottato all'infuori della borsa di ghiaccio sul capo e sull'addome.

Pubblico *soltanto una parte* dei principali tipi di grafiche riferentesi a malati sottoposti ad antigene terapia peptonica. Le grafiche rendono più facile l'esposizione dei risultati ottenuti.

N.º 1.

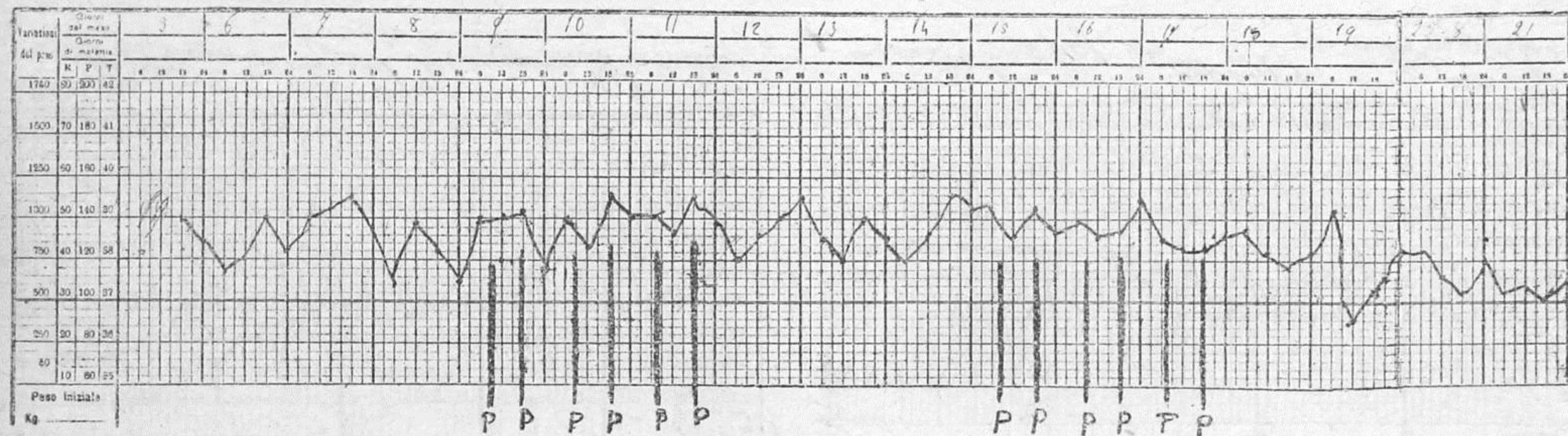
OSPEDALE DEL BABUINO GIRO

Cognome e Nome

Età

Letto N.

Malattia



Osservazioni

Malato da 14 giorni.

Le linee verticali tirate sotto le grafiche corrispondono al giorno ed all'ora dell'iniezione della soluzione di antigene peptone.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

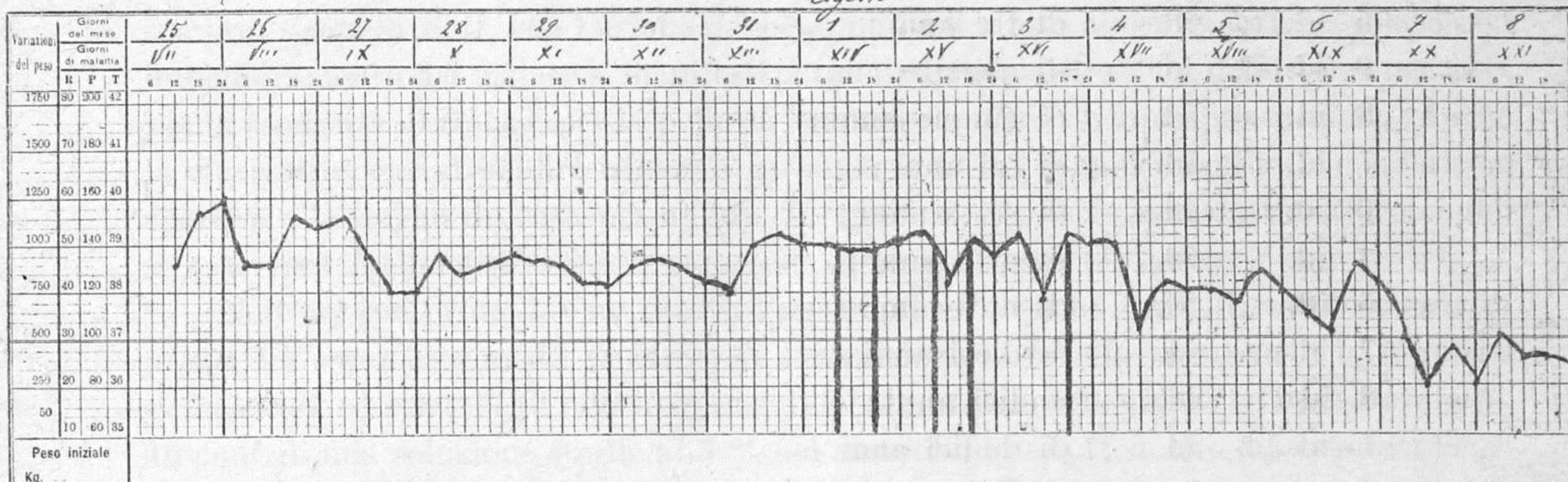
Cognome e Nome

Riparto *M. M.*

Letto N.

Età

Malattia



Osservazioni

Malato da 7 giorni.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

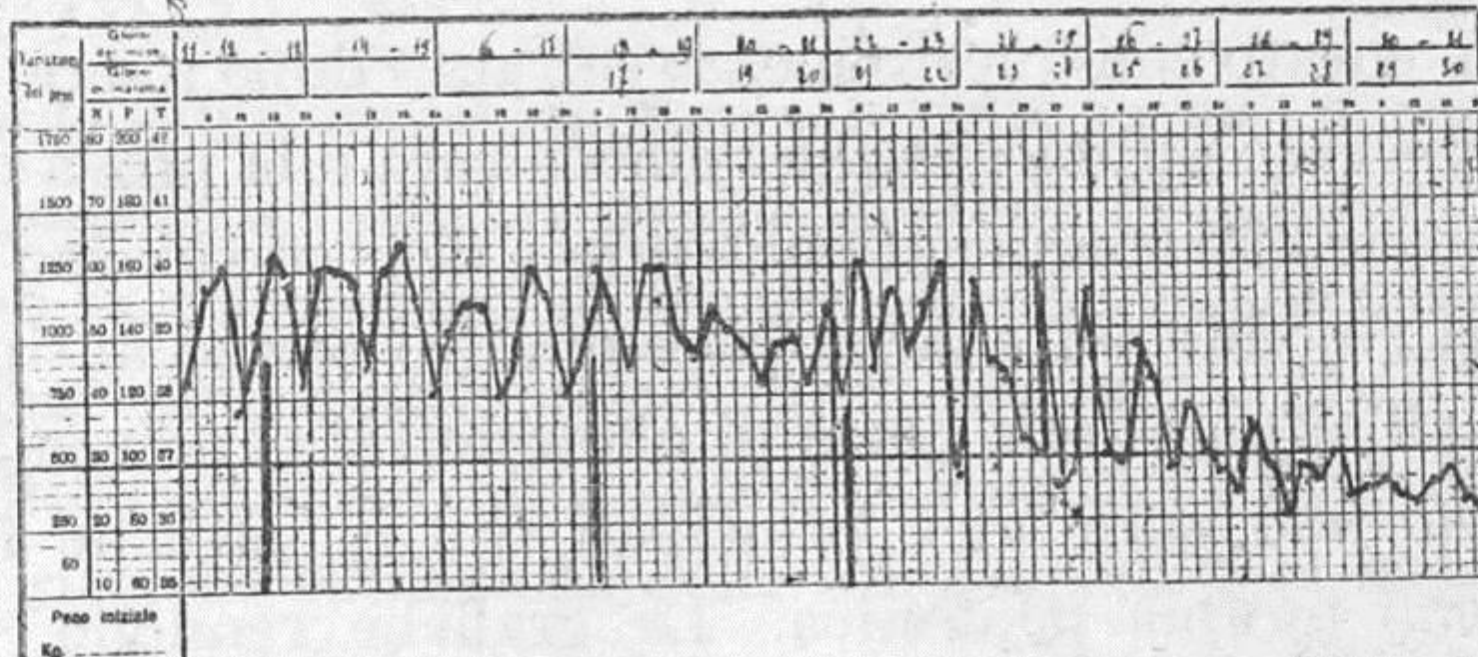
Allegato Osservazione

Letto N.

Cognome e Nome C. Fausto

E10 5

Malnutrition



Occupational

Malato da 15 giorni.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

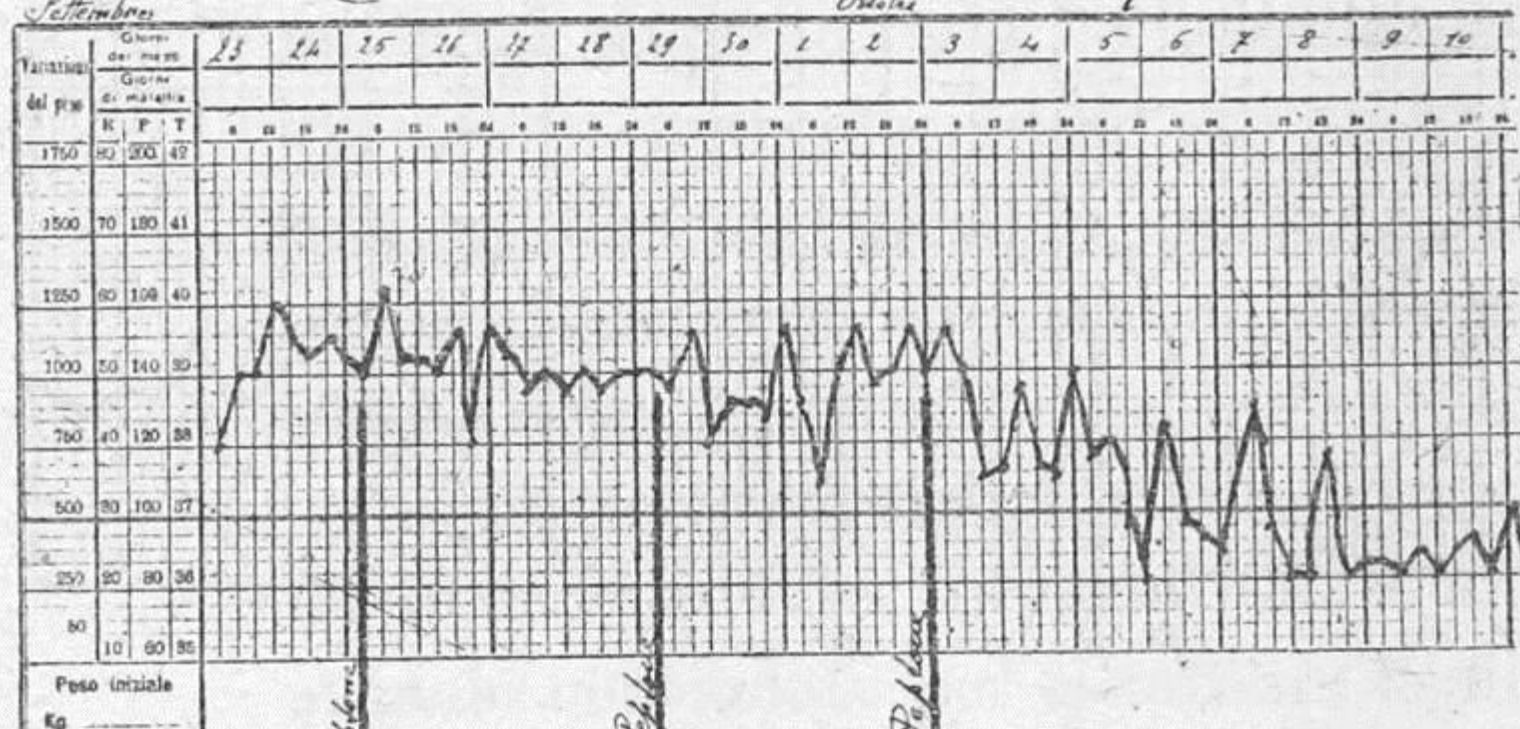
Cognome e Nome

Riparto *Scd. II*

Lello N

E10

E10



Osservazioni

Malato da 8 giorni.

OSPEDALE DEL RANBINO, GESU

Cognome e Nome (

Pl. II

Letto N. 15

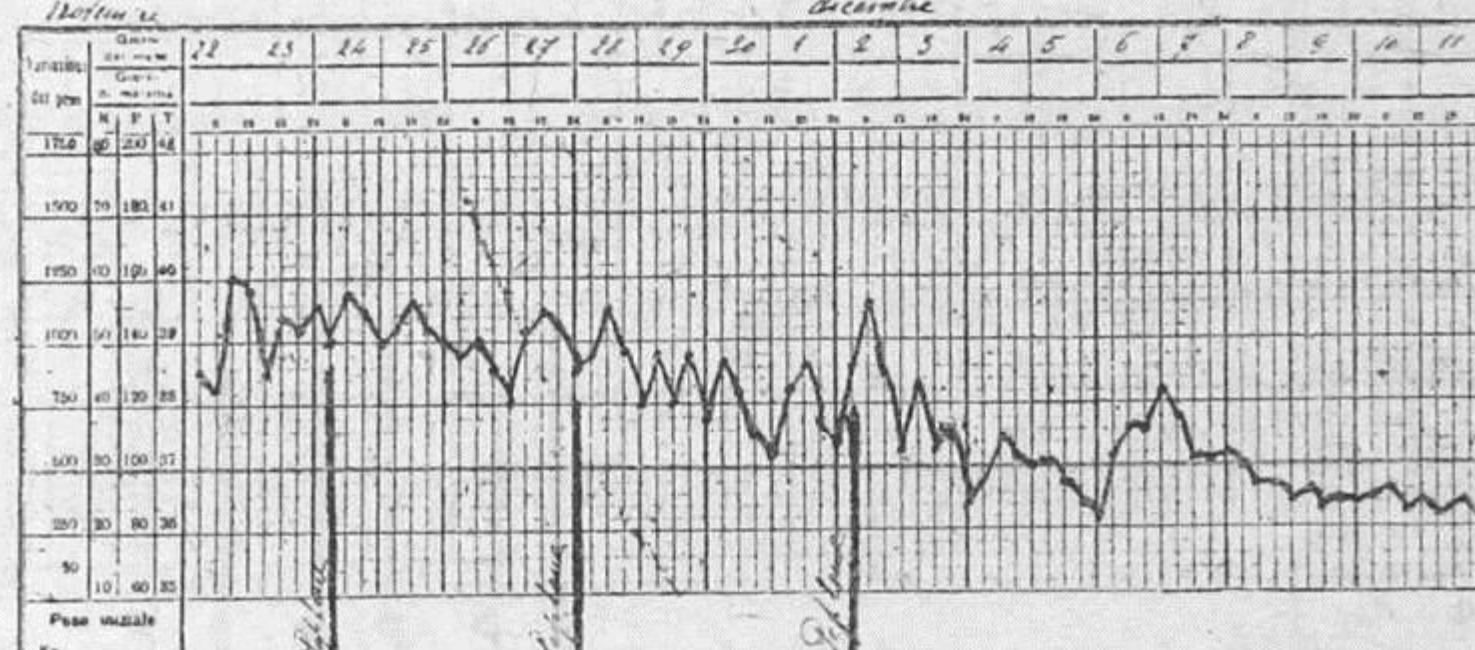
Malattia

12071112

Italia

ETA *H*

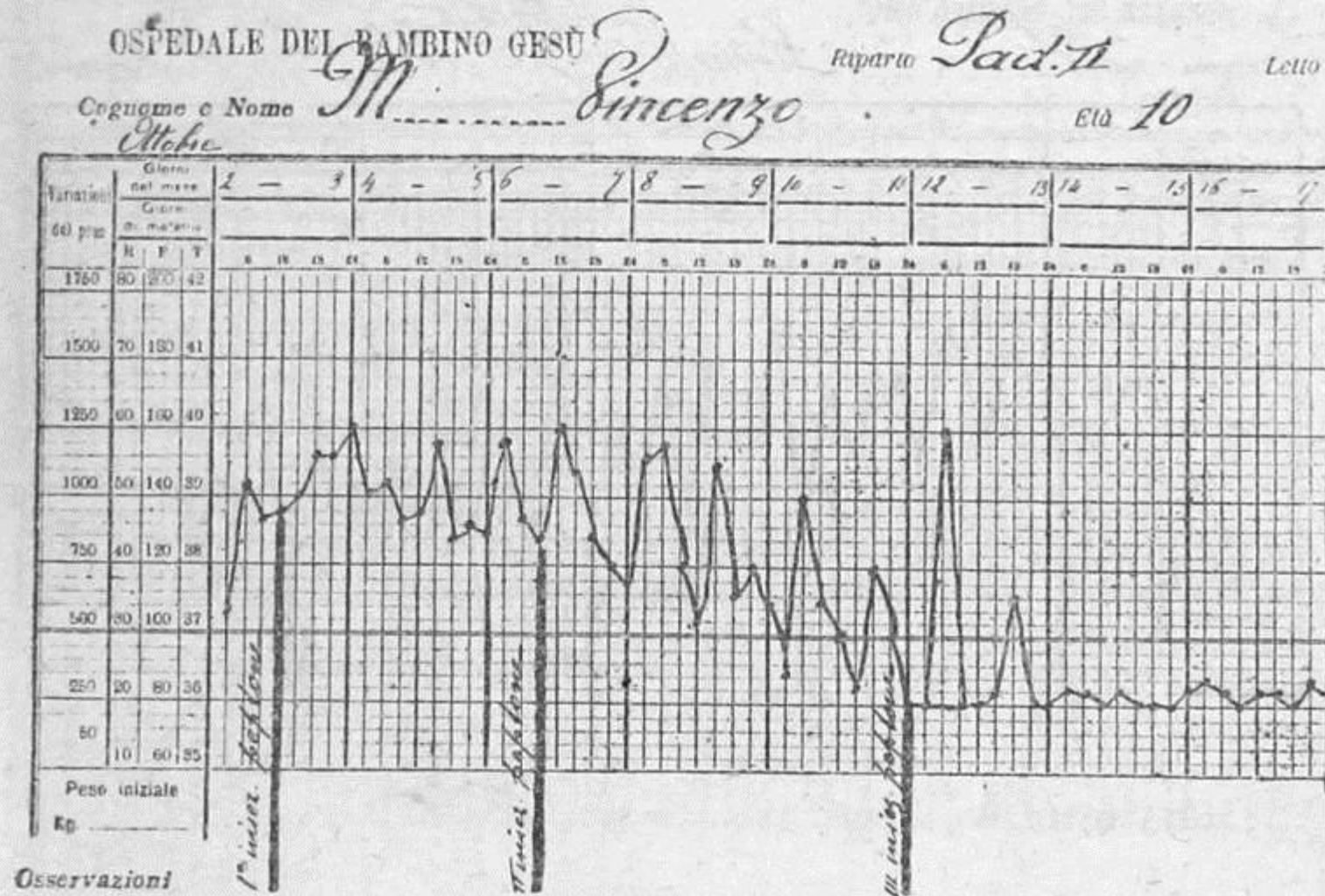
ETA *H*



Osservazioni

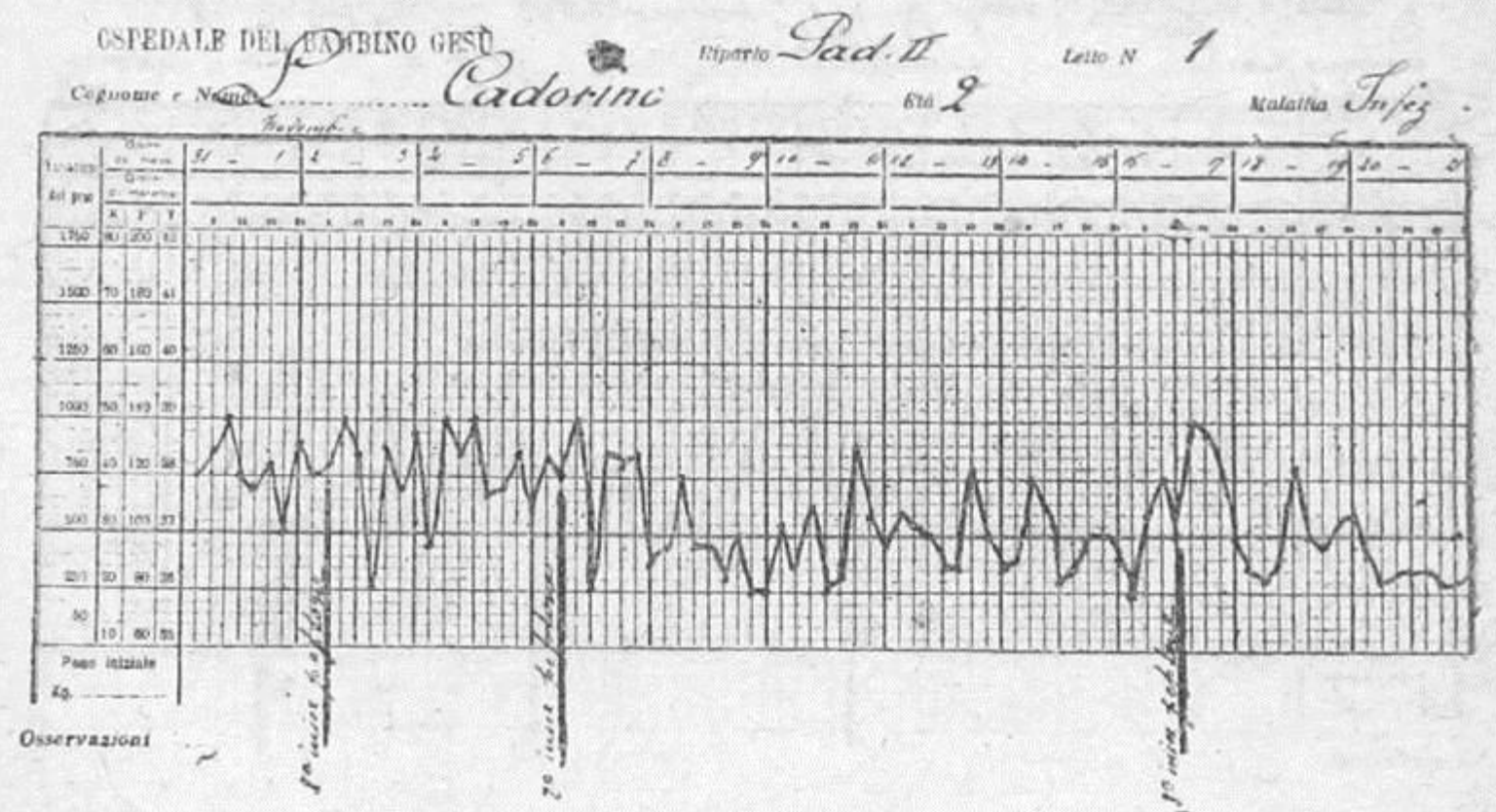
Malato da 6 giorni.

N.º 6.



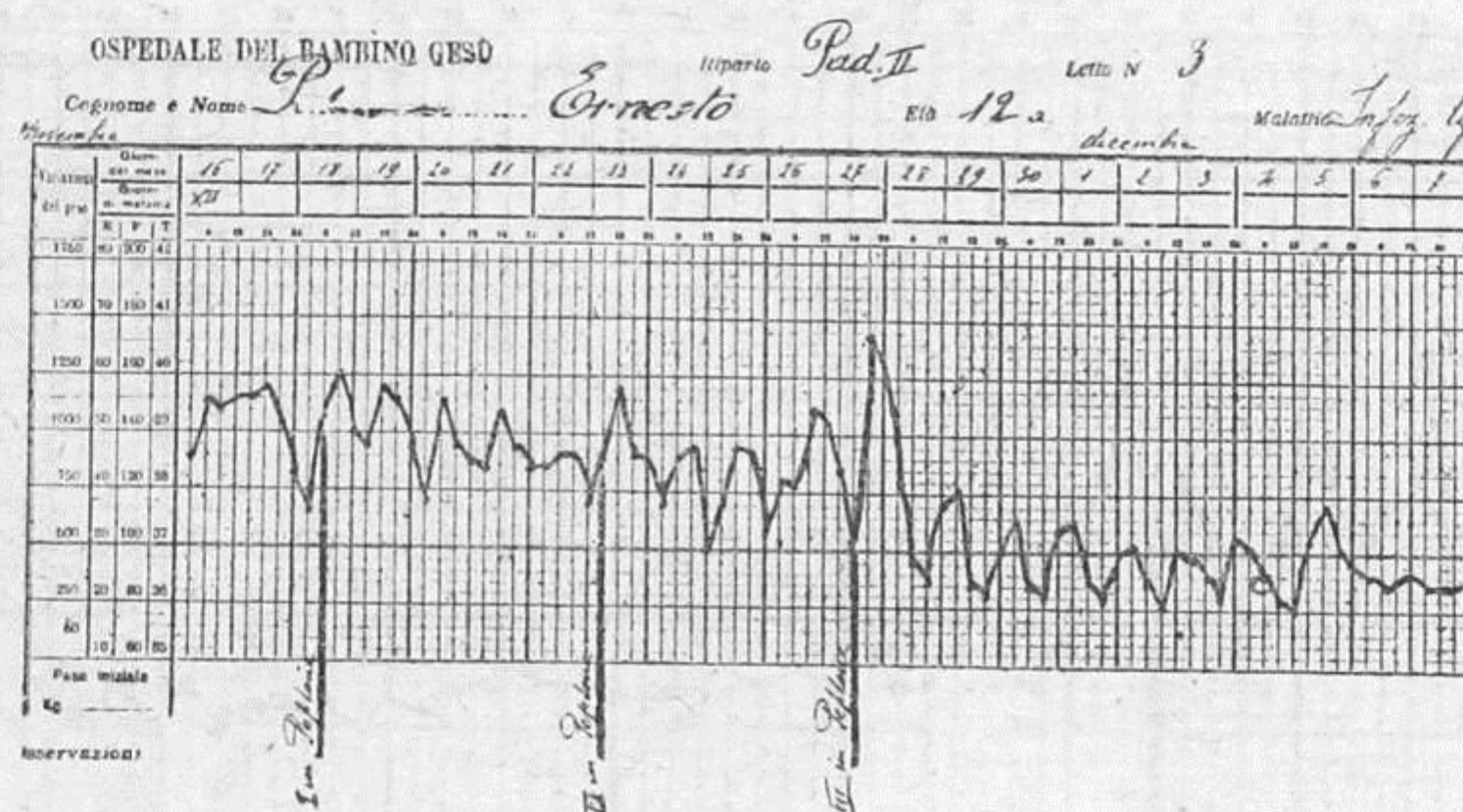
Malato da 8 giorni.

N.º 7.



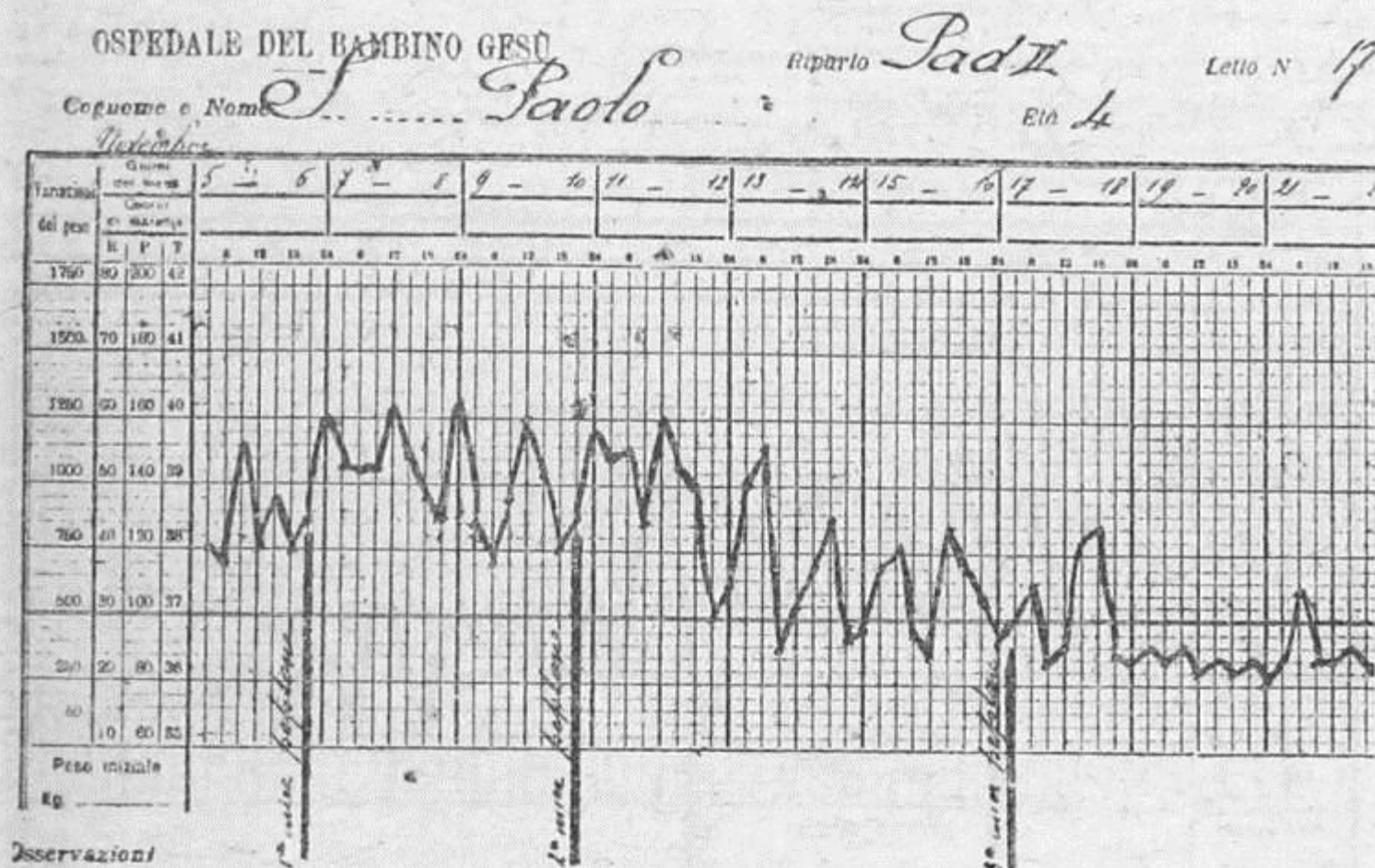
Malato da 12 giorni.

N.º 8.



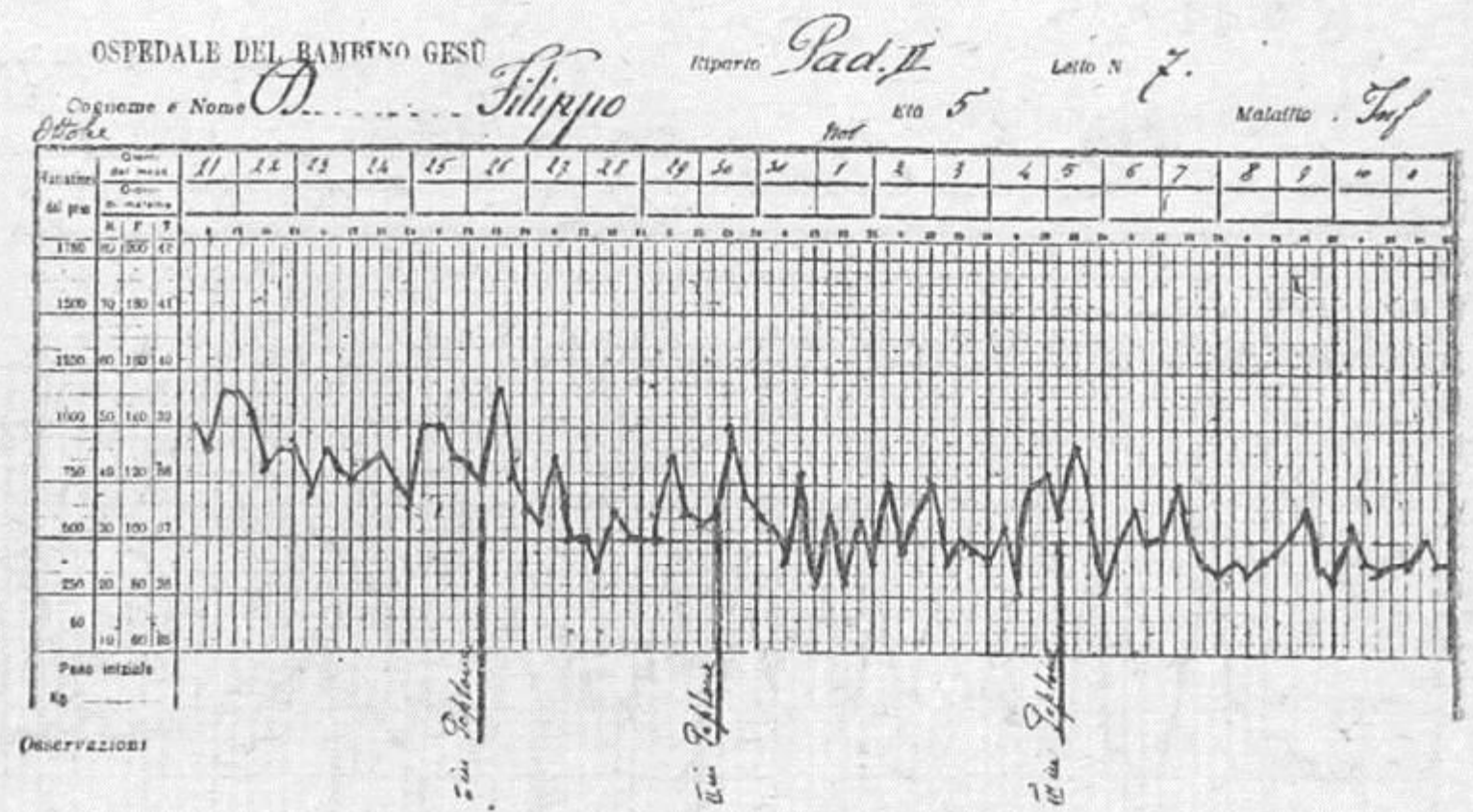
Malato da 12 giorni.

N.º 9.



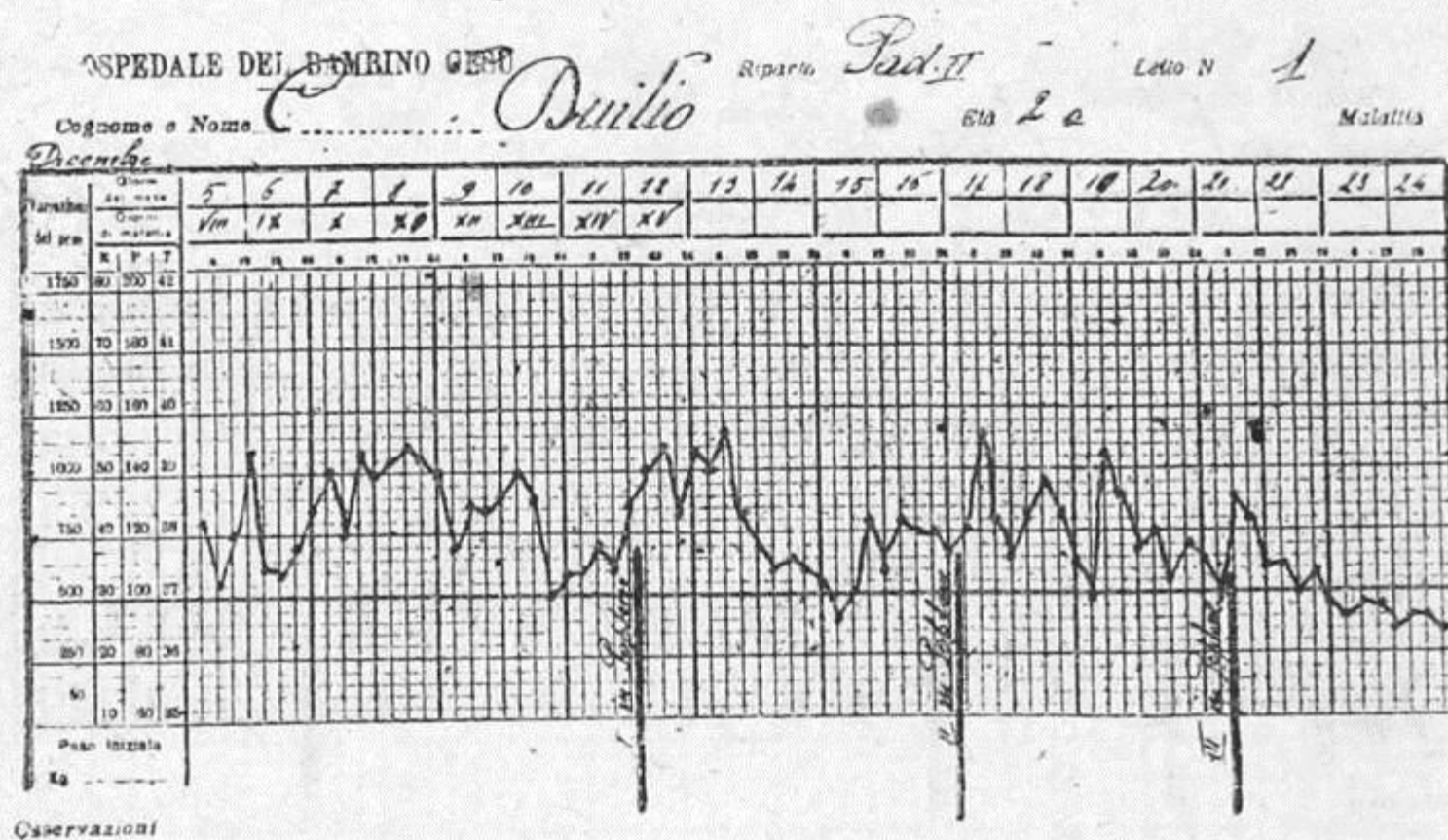
Malato da 11 giorni.

N.º 10.



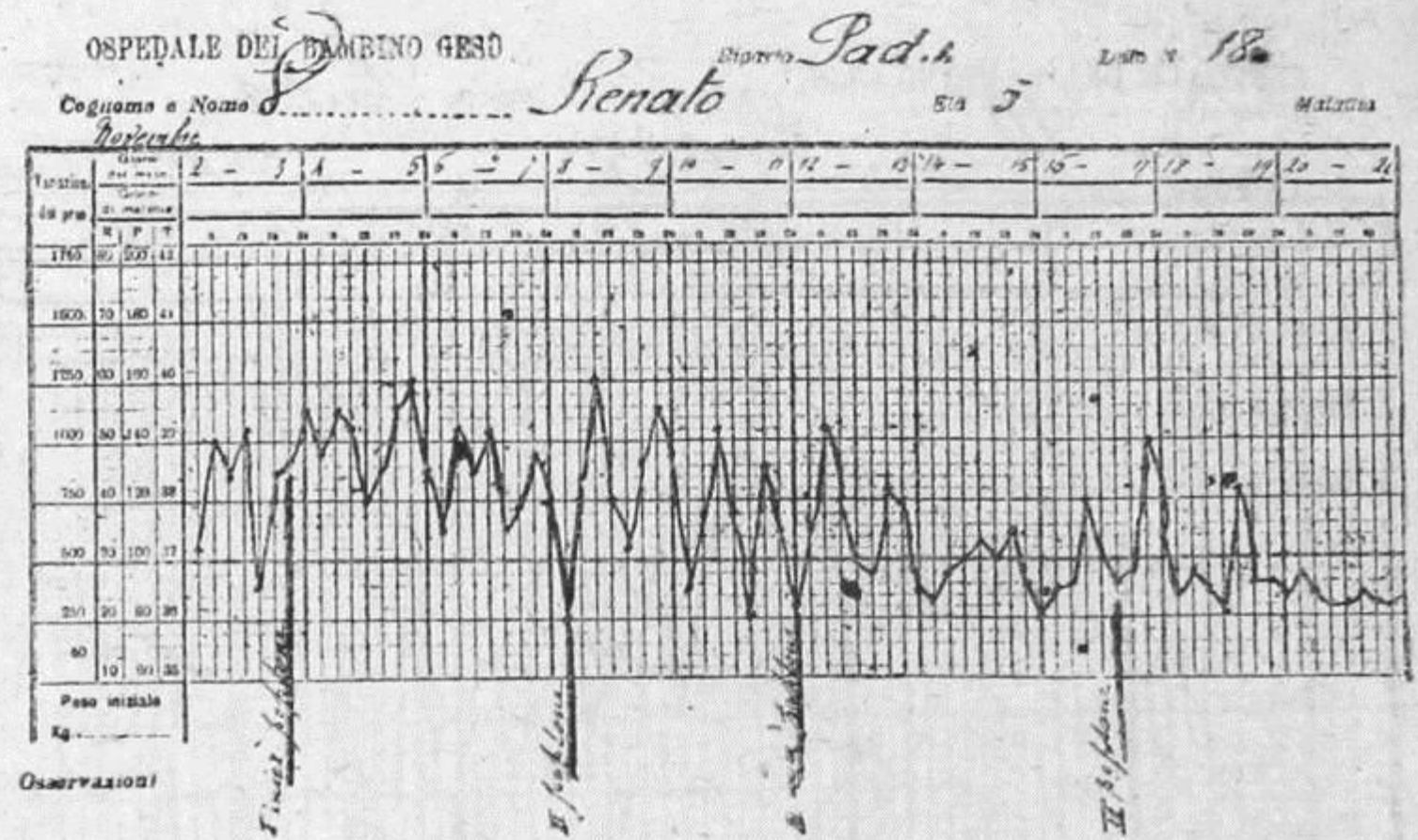
Malato da 10 giorni.

N.º 11.



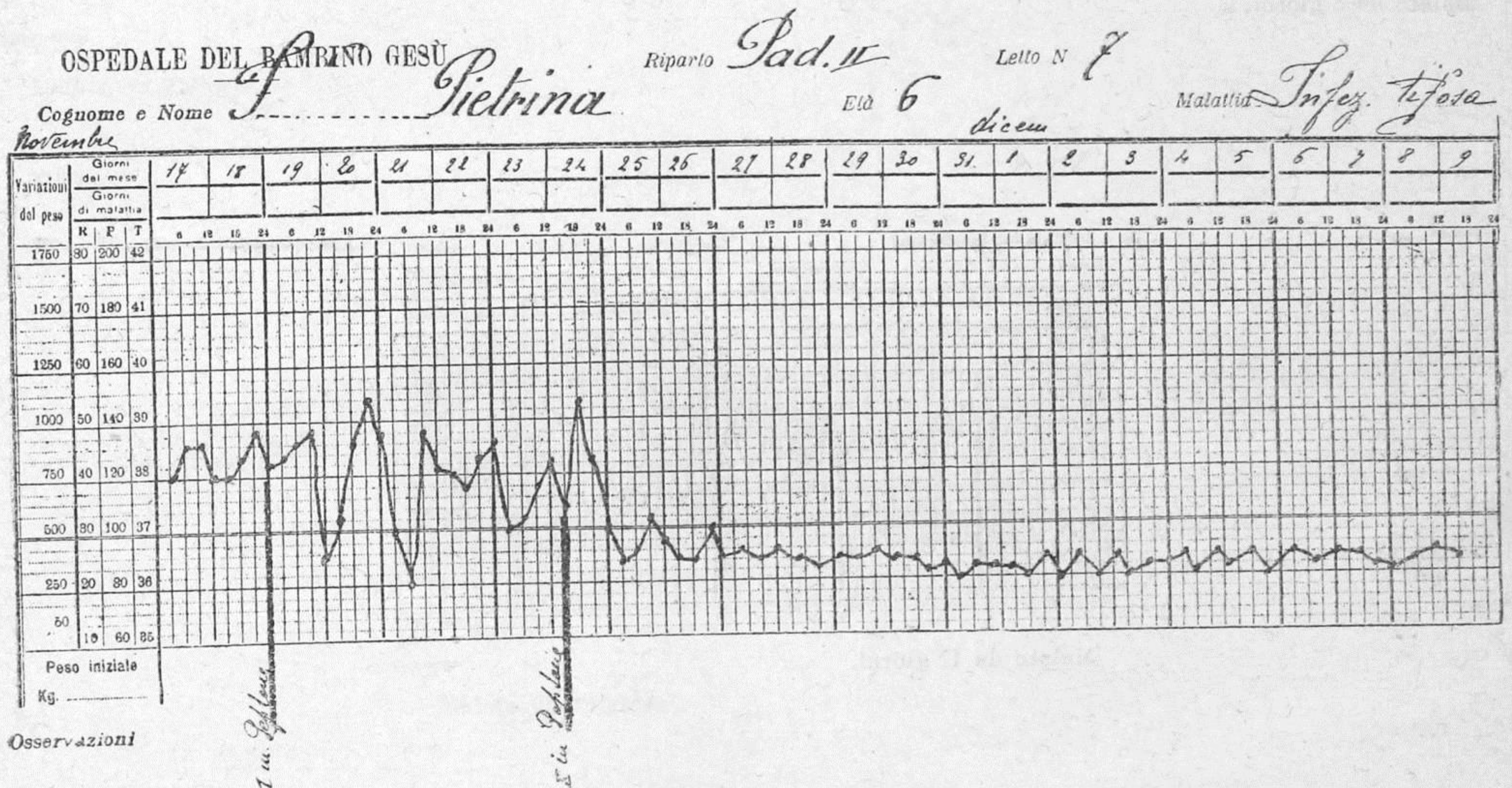
Malato da 11 giorni.

N.º 12.



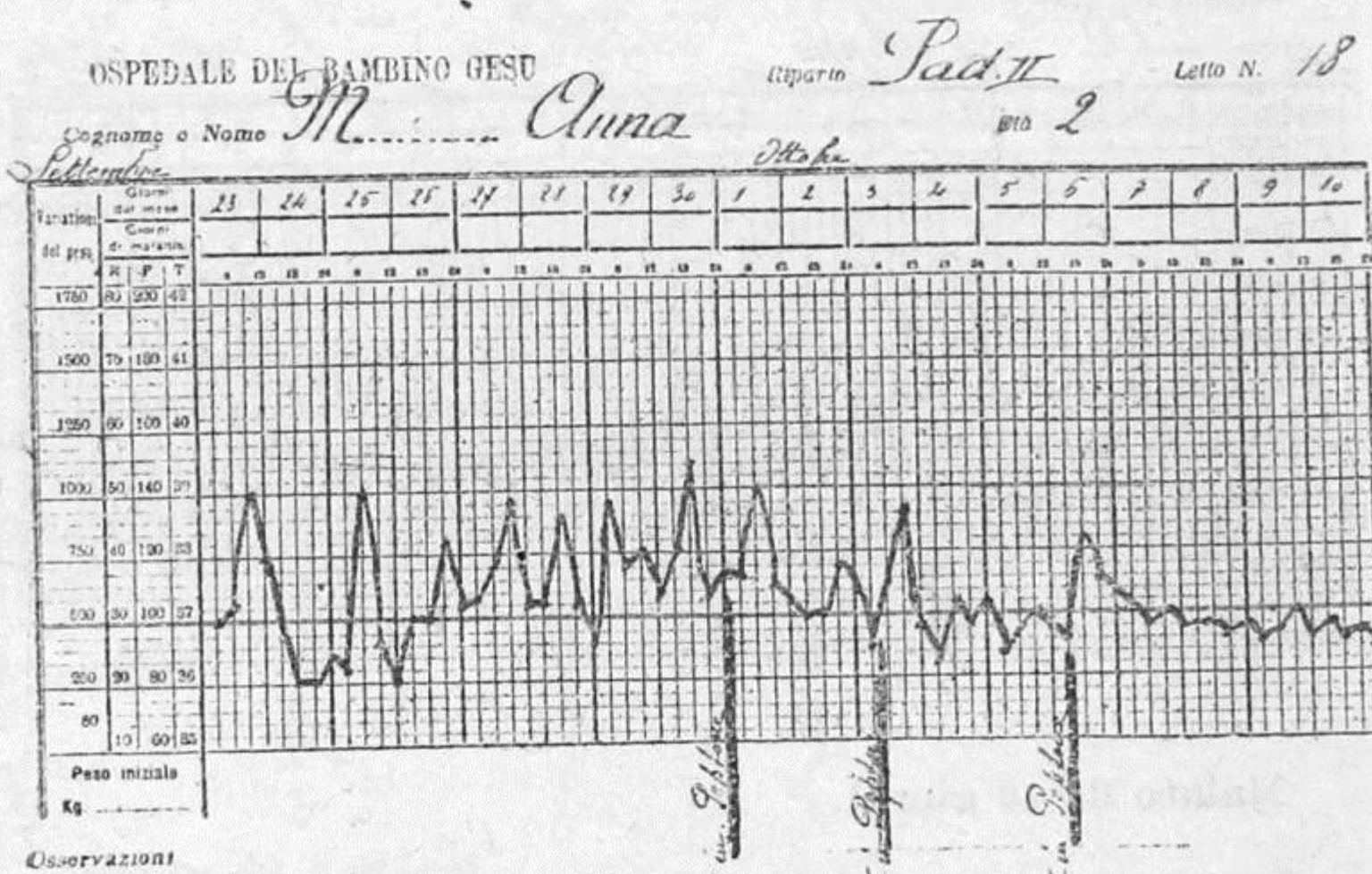
Malato da 9 giorni.

N.º 13.



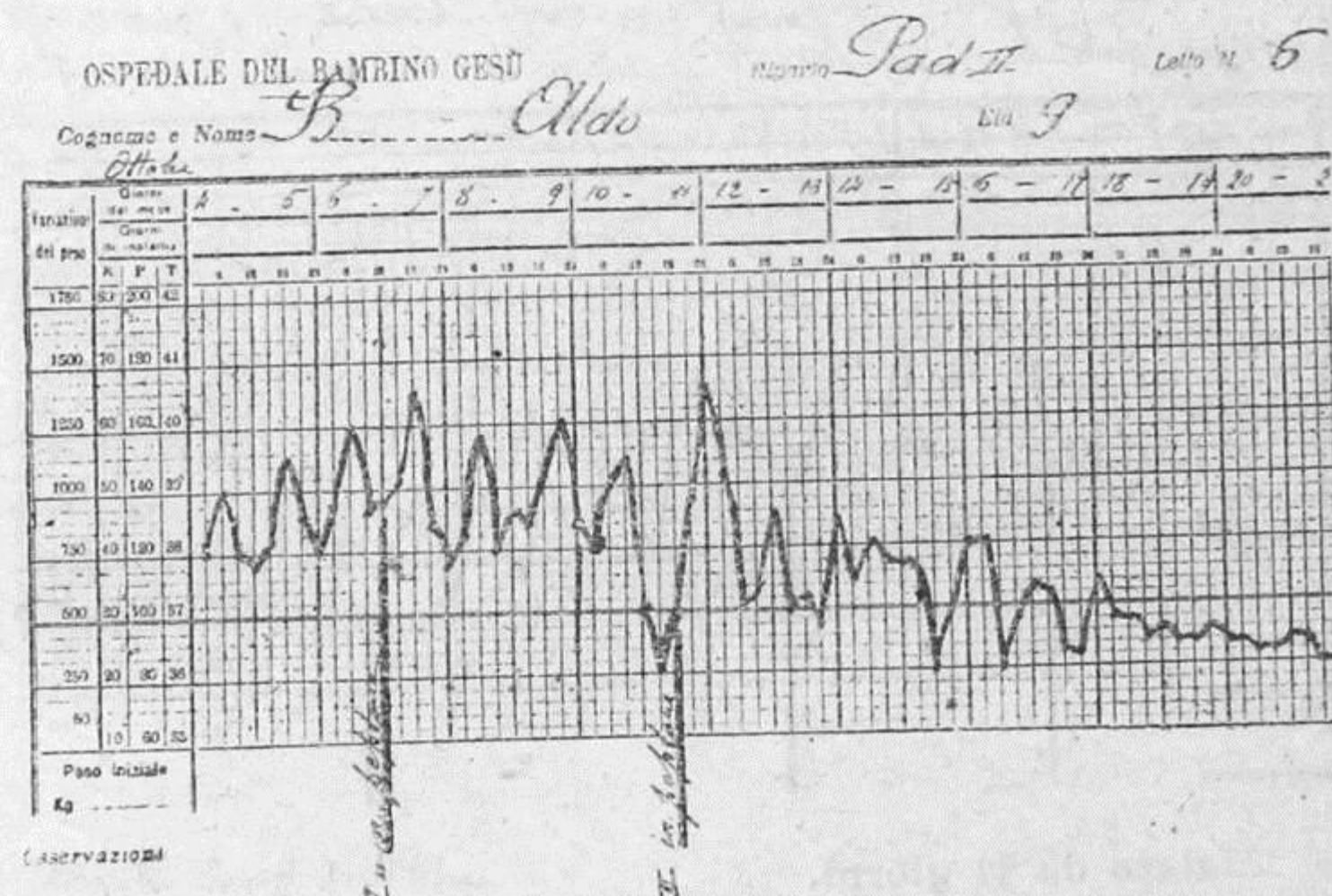
Malata da 12 giorni.

N.º 14.



Malata da 16 giorni.

N.º 15.



Malata da 15 giorni.

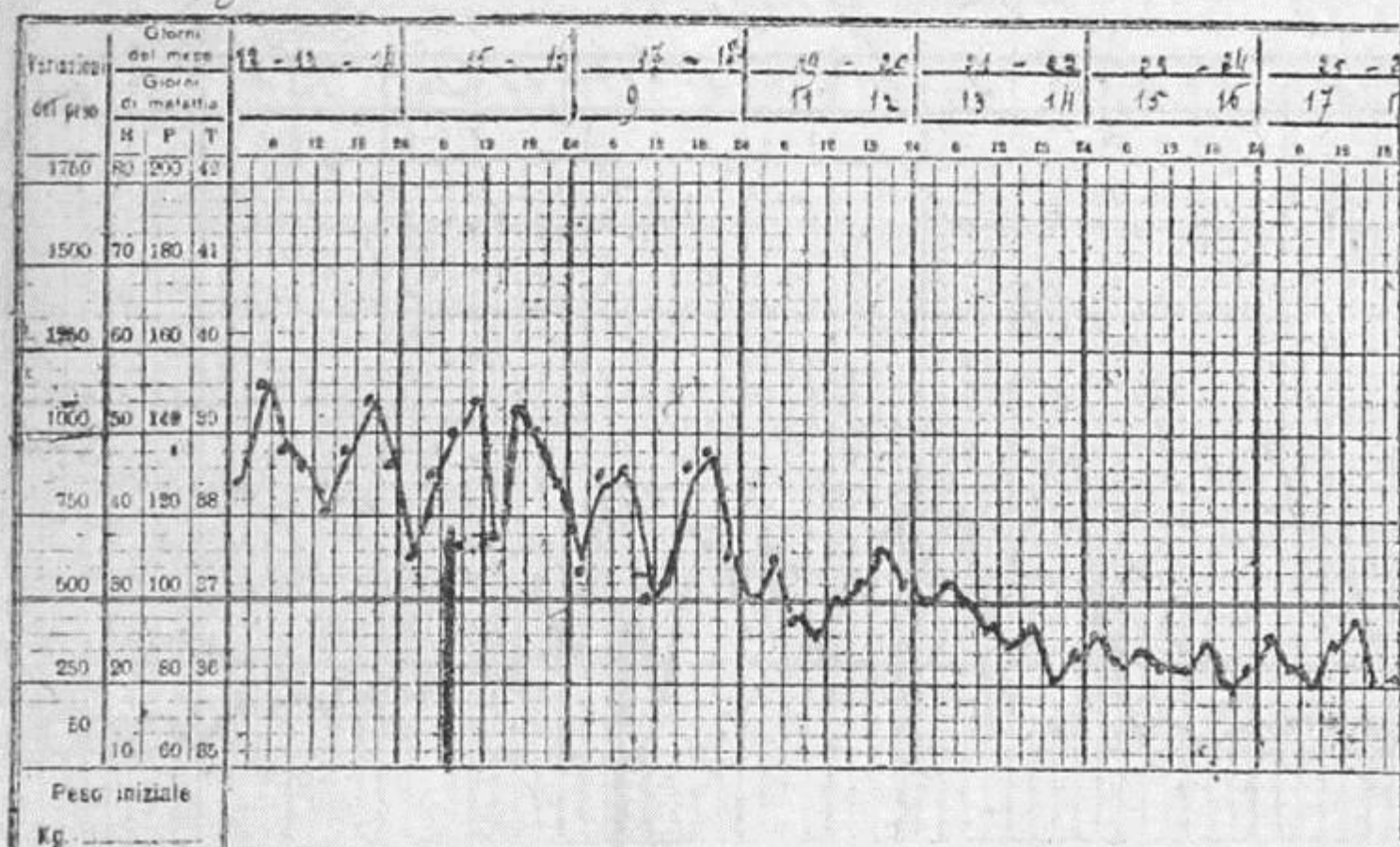
N.º 16.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

Cognome e Nome *L. Silvano*

Riparto *Osservazione*

Età *7*



Malato da 16 giorni.

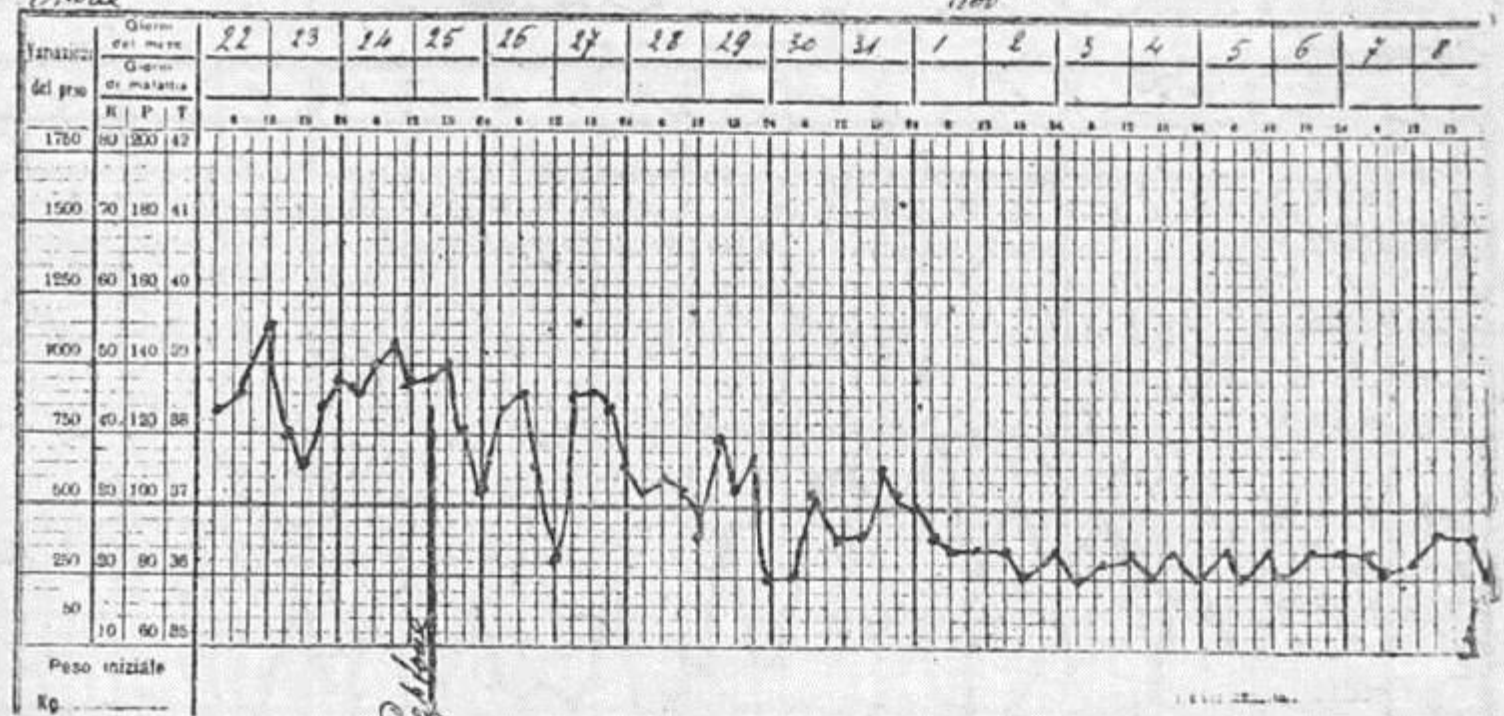
N.º 17.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

Cognome e Nome *Mario*

Riparto *Pad. II*

Letto N.º *8*



Malato da 17 giorni.

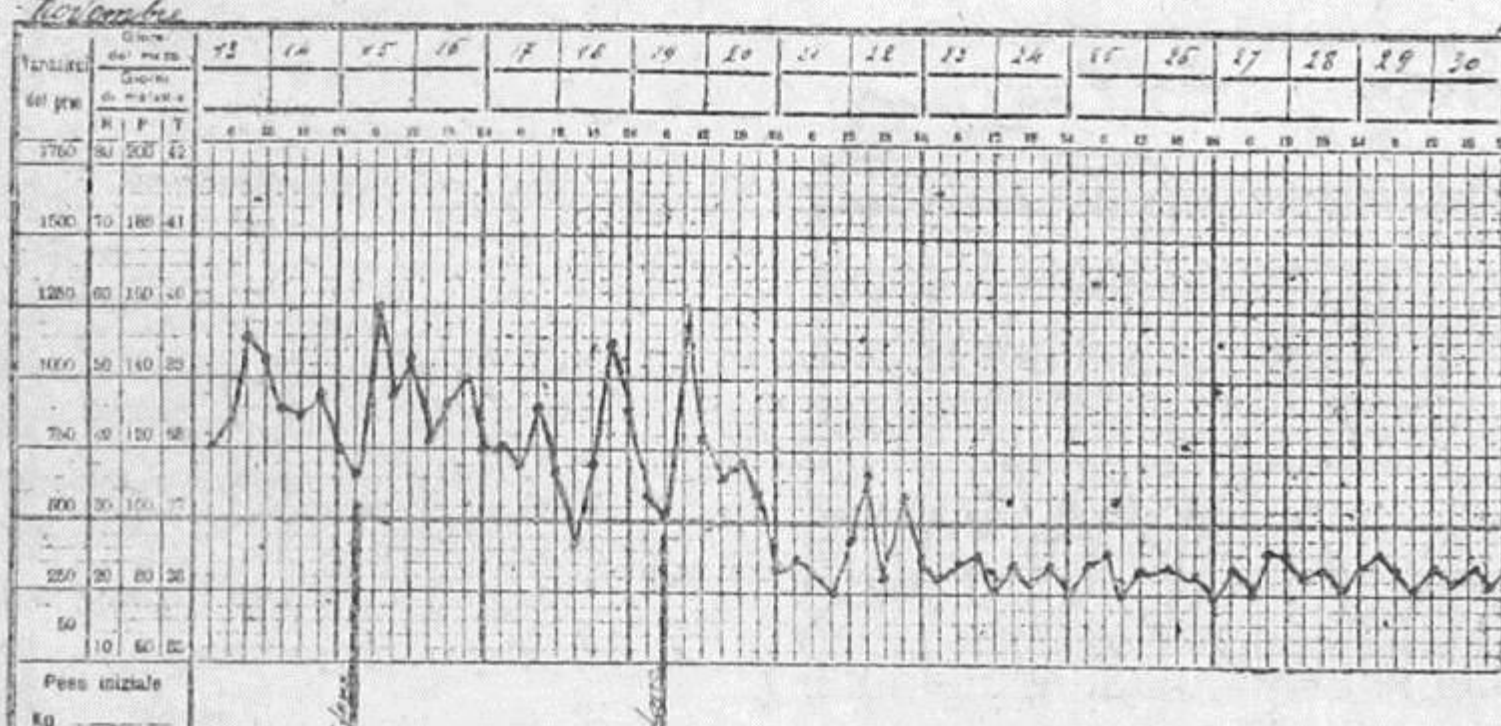
N.º 18.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

Cognome e Nome *Francesco*

Riparto *Pad. II*

Letto N.º *10*



Malato da 11 giorni.

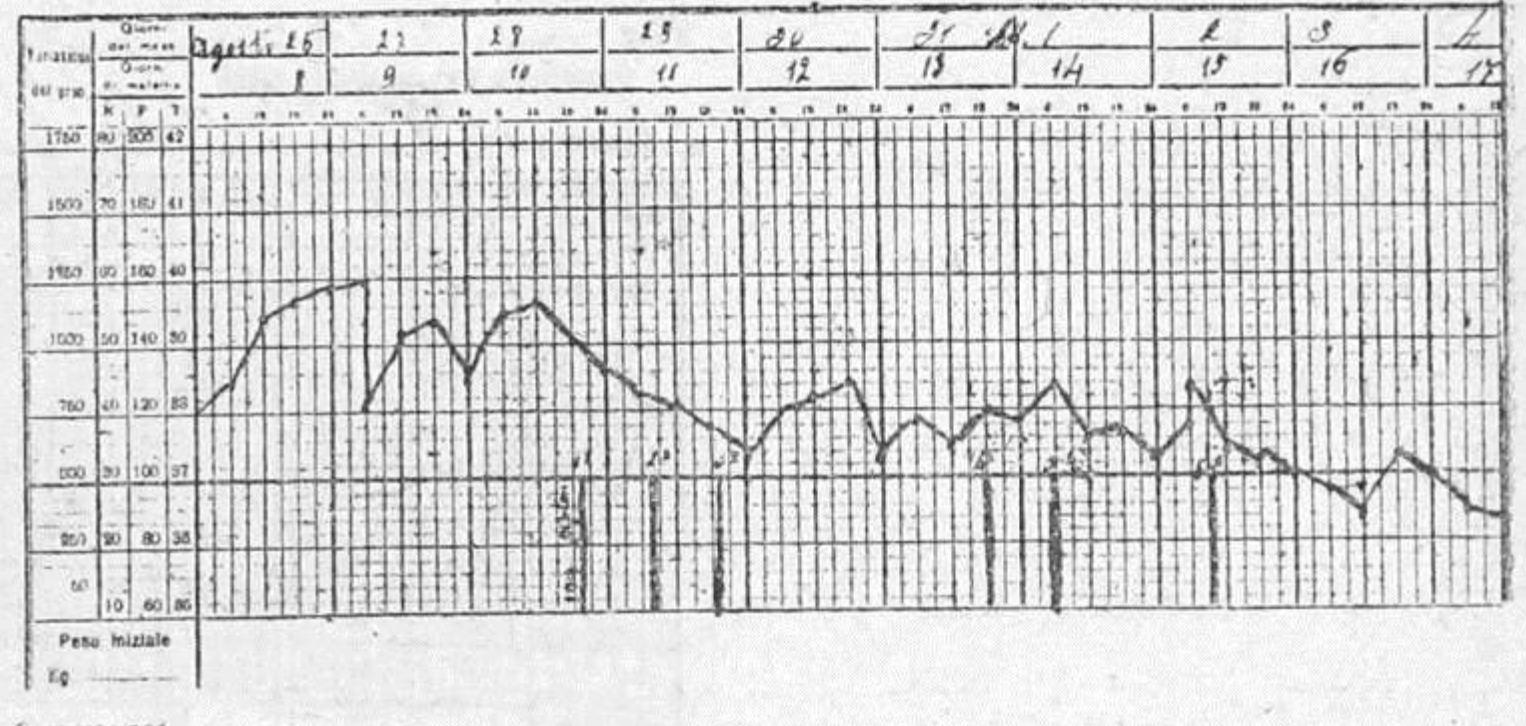
N.º 19.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

Cognome e Nome *Antonino*

Riparto *Pad. II*

Letto N.º *18*



Malato da 8 giorni.

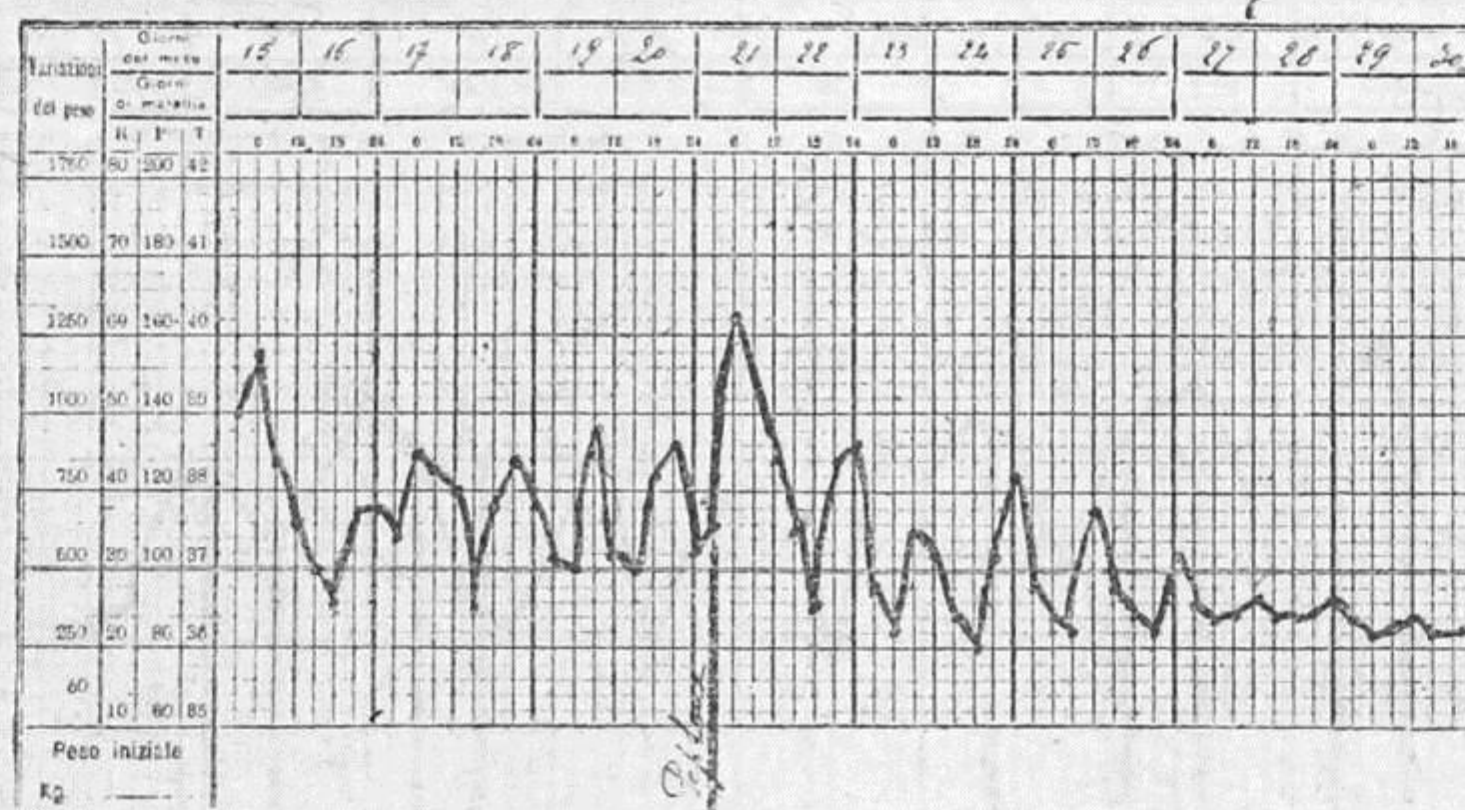
N.º 20.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

Cognome e Nome *Cesare*

Riparto *Pad. II*

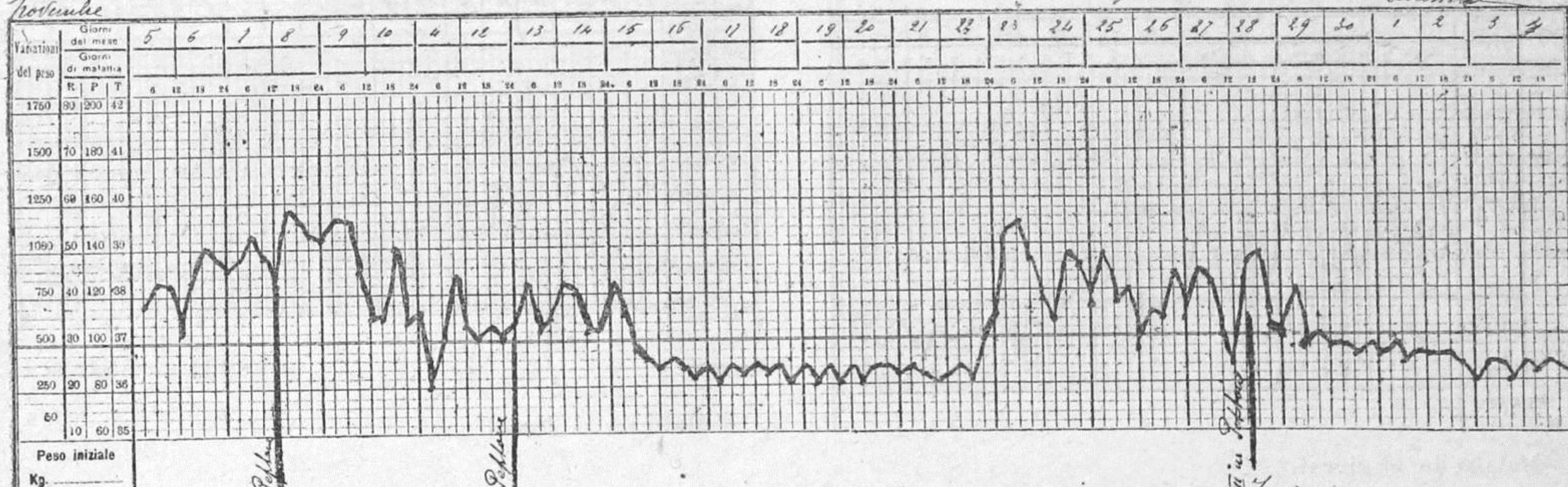
Letto



Malato da 10 giorni.

N.º 21.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

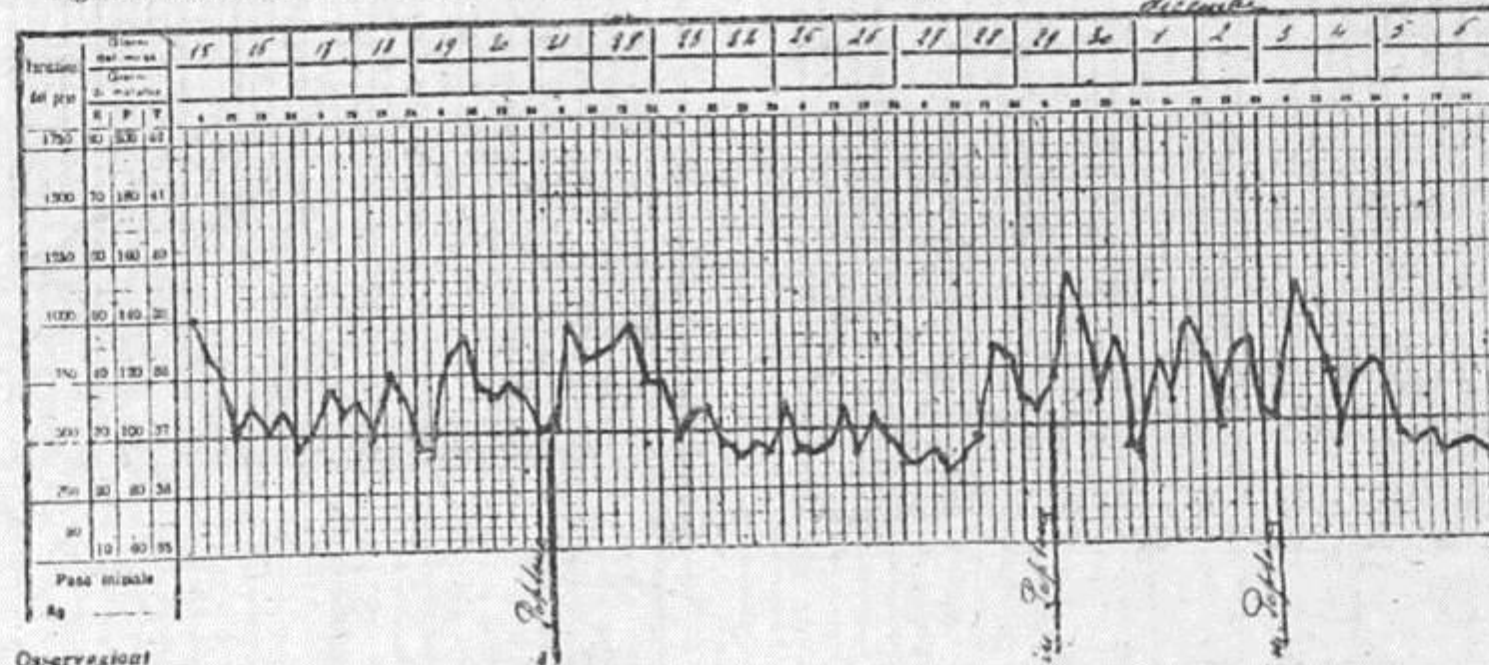
Cognome e Nome *Di L.**Otello*Riparto *Pad. II*Letto N. *6*Età *6*Malattia *Tuf. tifosa**di cui*

Osservazioni

Malato da 8 giorni.

N.º 22.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

Cognome e Nome *Elio*Riparto *Pad. II*Letto N. *8*Età *1*Malattia *Tuf.*

Osservazioni

Malato da 12 giorni.

N.º 23.

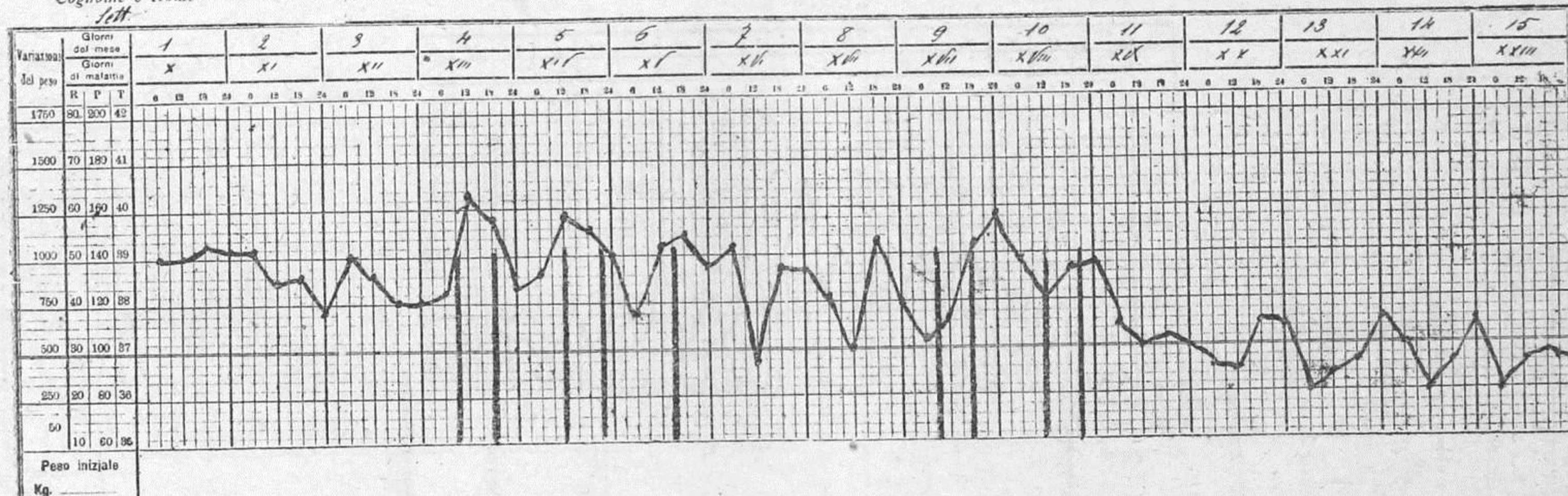
OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

Cognome e Nome *Achille*Riparto *M. M.*

Letto N.

Età *10*

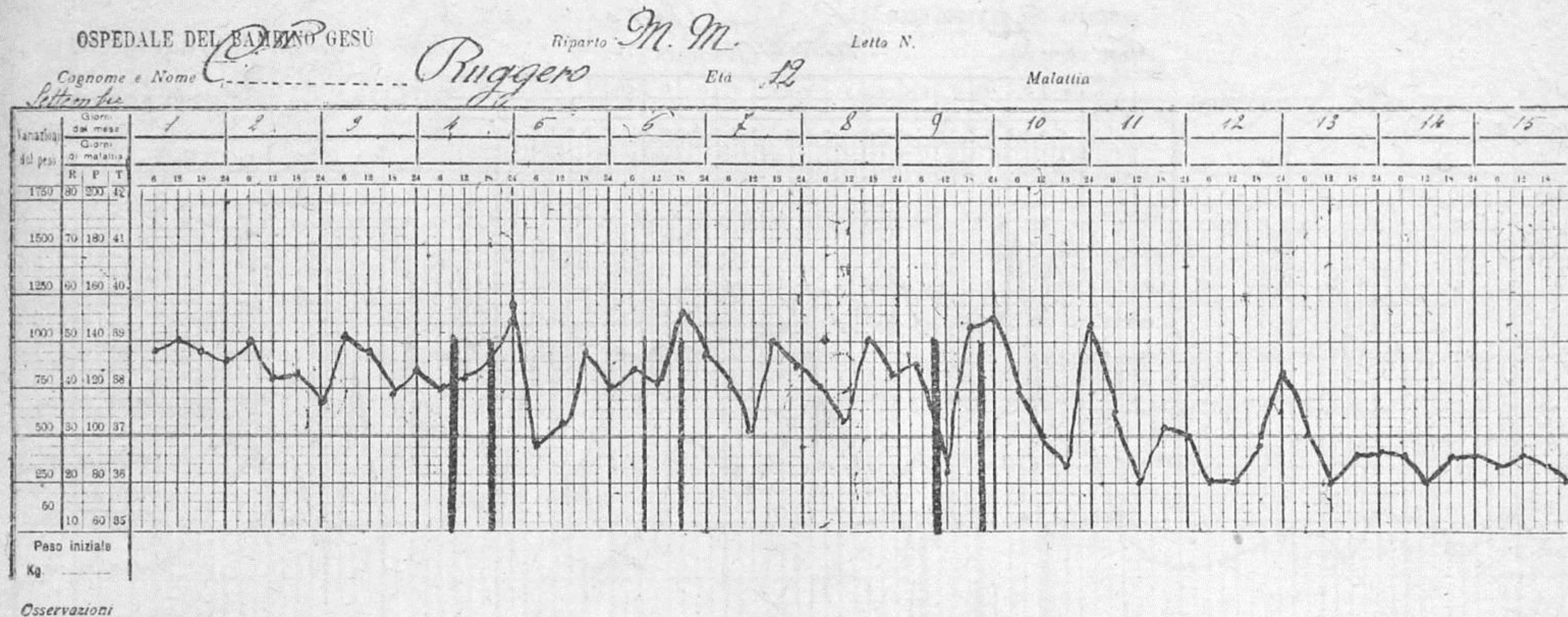
Malattia



Osservazioni

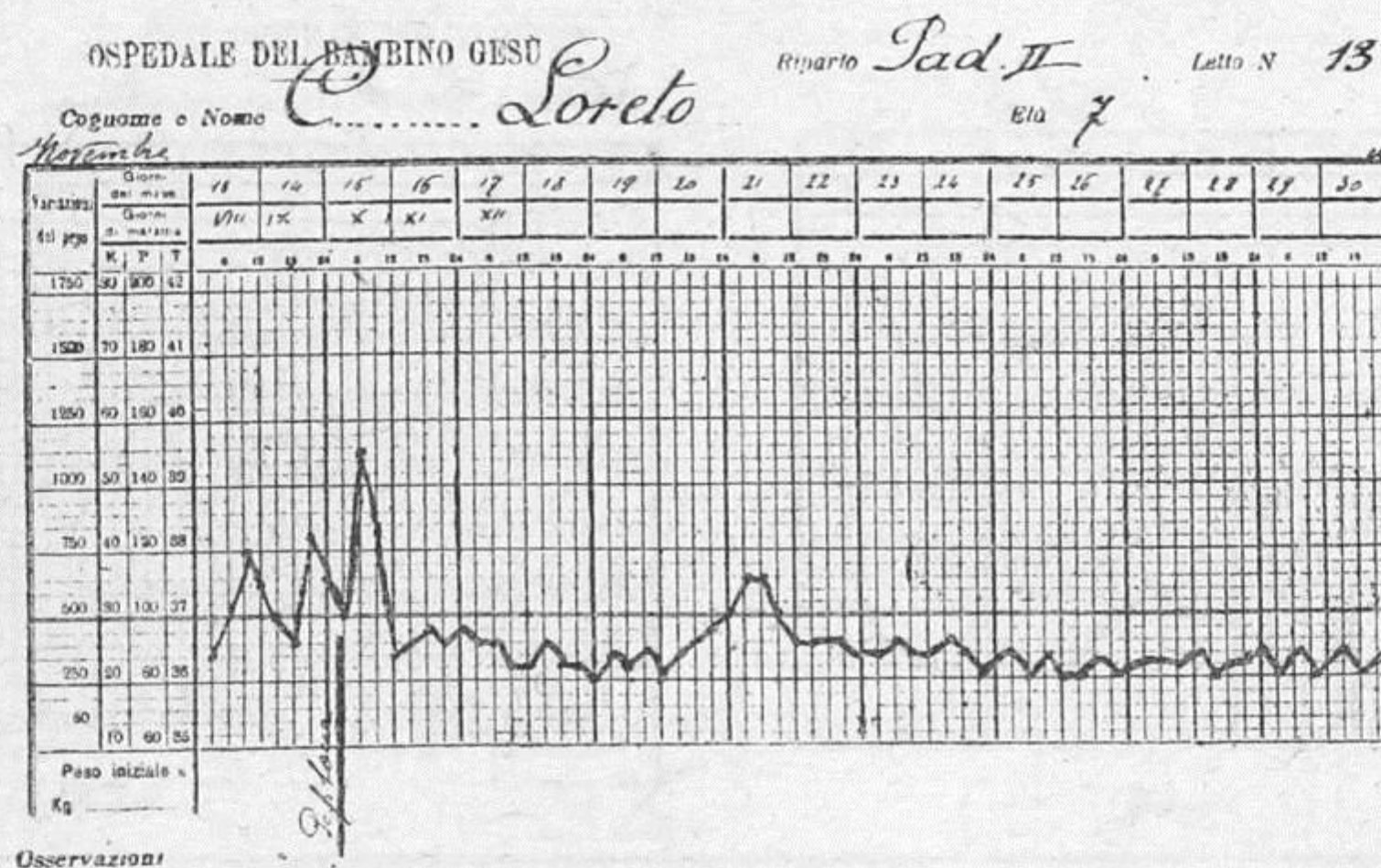
Malato da 13 giorni.

N.º 24.



Malato da 11 giorni.

N.º 25.



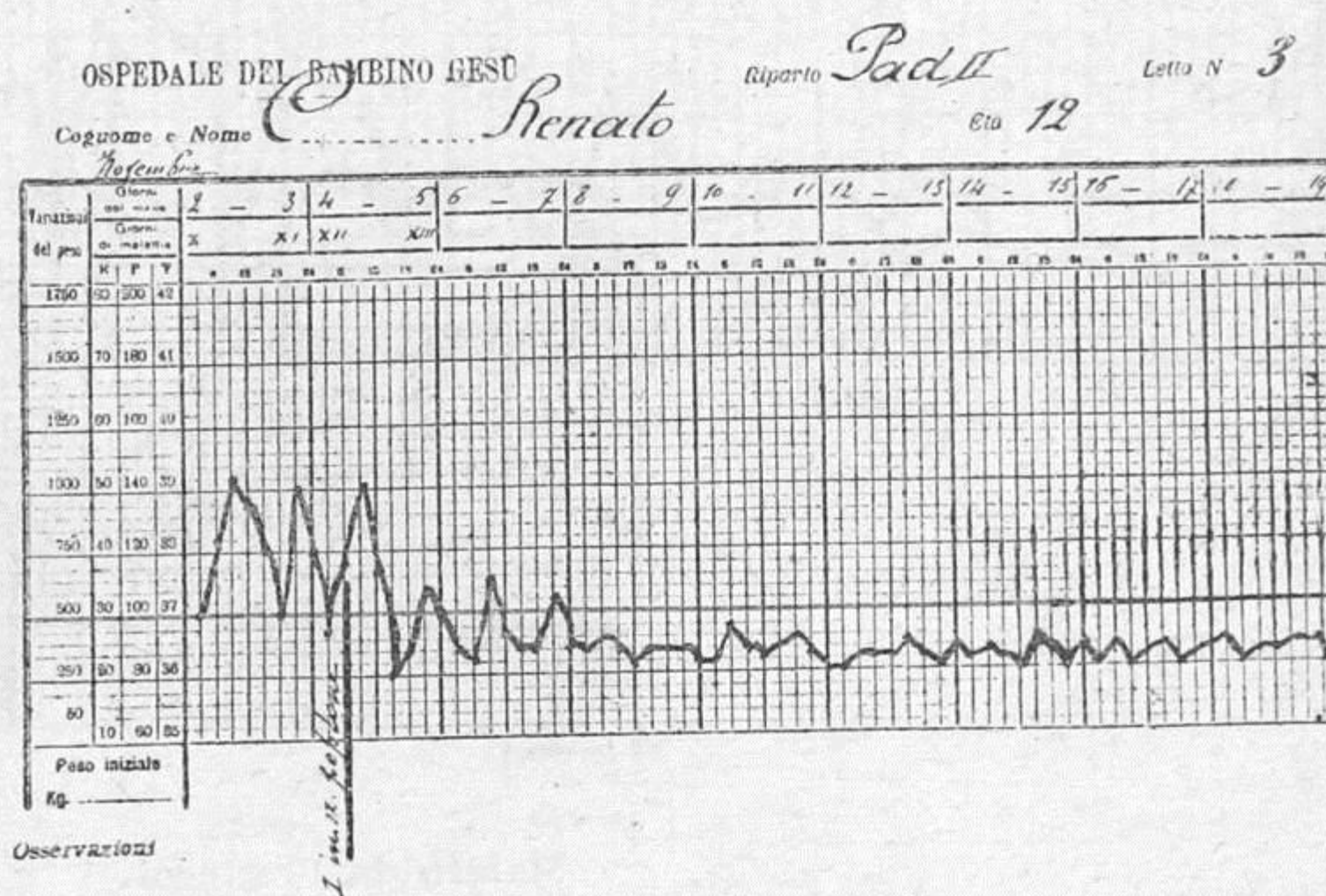
Malato da 10 giorni.

N.º 26.



Malato da 9 giorni.

N.º 27.



Malato da 12 giorni.

OSPEDALE DEL ~~BAMBINO~~ GESÙ

Riparlo

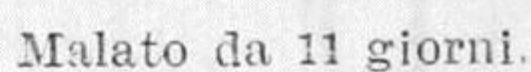
Pad. 11

Letto N 3

Cognome e Nome

Francesco

8



OSPEDALE DEL BAMBINO GESU

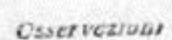
Reparto *M M*

Letto N.

Cognome e Nome

Paul

ΕΠΙ



Malato da 9 giorni.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

Departo *Esmeraldas*

Letto N. 9

Cognome e Nome

— Мана

E10 9



Malato da 14 giorni.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESU

Exposito M. M.

Letto N

Cognome e Nome

Epidio

Fig. 11

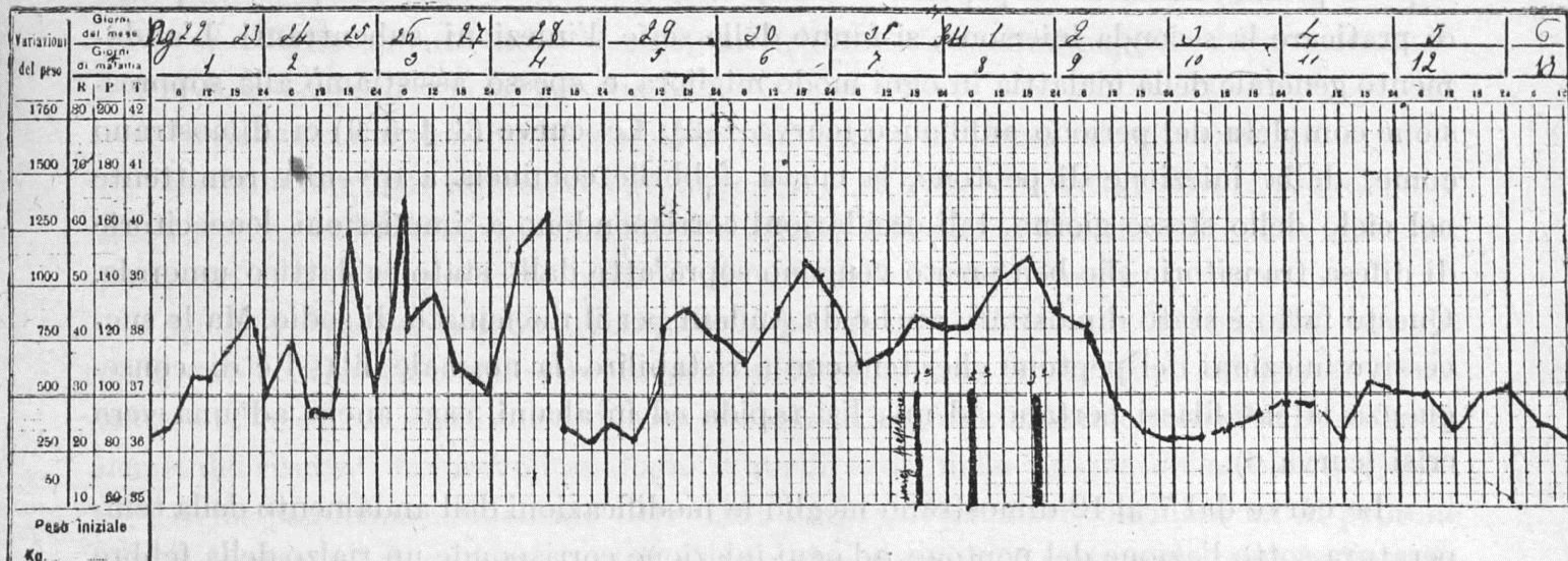
Melville



Malato da 13 giorni.

N.º 32.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

Cognome e Nome *R. Cristeo*Riparto *Isol 2º*Letto N. *17*Età *25'*Malattia *Inf. Eryth.*

Osservazioni

Malato da 7 giorni.

N.º 33.

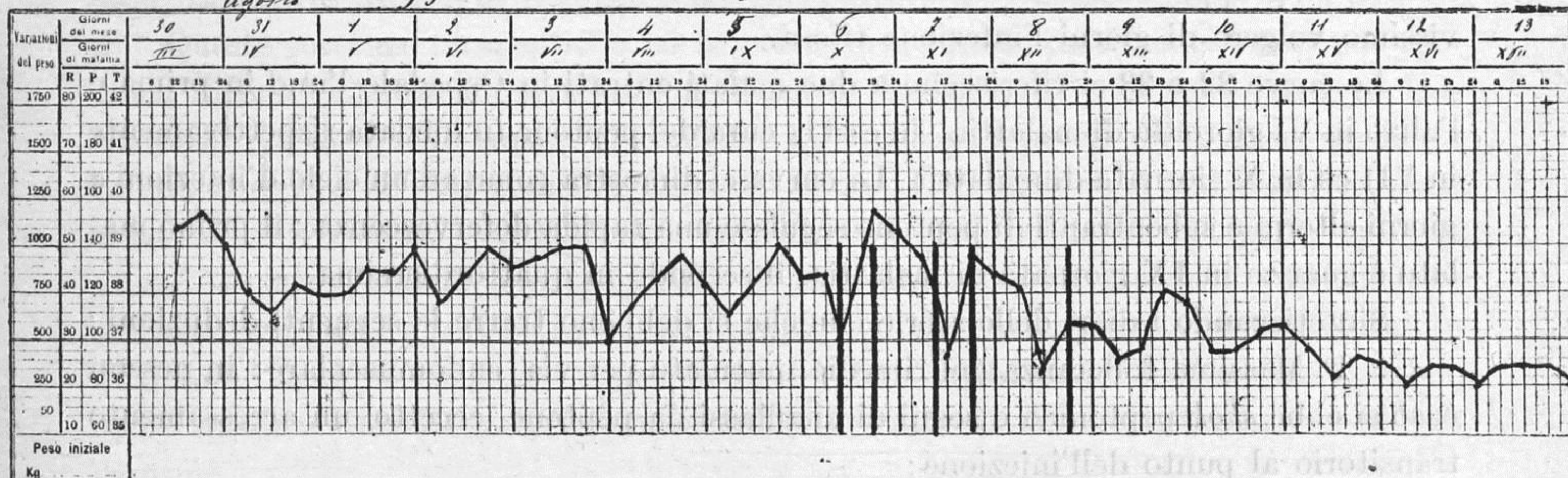
OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

Cognome e Nome *Filippo*Riparto *M. M.*

Letto N.

Età *7*

Malattia



Osservazioni

Malato da 10 giorni.

Consideriamo i tipi di grafiche e vedremo che in qualche caso la curva febbrile, dopo l'iniezione di peptone non ha subito una modificazione nel tipo ordinario della curva della febbre tifoide e questo fatto si verifica quando, anzichè aspettare che dopo la prima l'iniezione di peptone alla fase negativa segua una fase positiva prima di praticare la seconda iniezione, si fanno delle serie d'iniezioni subentranti. L'andamento generale della malattia in ogni modo migliora e spesso assistiamo alla soppressione completa del periodo anfibolico (curva 1-2). Le curve (3-4-5-6) ci dimostrano come, dalla iniezione di peptone, la curva febbrile comincia a divenire remittente nel ciclo dello stesso giorno, tali oscillazioni corrispondono a immissioni leucocitorie di difesa transitorie che ben presto vengono soprafatte dallo stato ecfilattico umorale. Questo fatto è stato dimostrato anche da Audain per il nucleinato di sodio. Ma le successive iniezioni del peptone che tendono a ristabilire la normale filassi e di conseguenza la catafilassi portano ad una lisi rapida ed in alcuni casi anche ad una vera crisi (curva 6).

Le curve dal 7 al 12 dimostrano meglio le modificazioni dell'andamento della temperatura sotto l'azione del peptone, ad ogni iniezione corrisponde un rialzo della febbre seguito, da un periodo di alcuni giorni, da oscillazioni febbrili in cui le temperature massime e minime nelle 24 ore subiscono un regolare e scalare abbassamento per esaurirsi in una rapida lisi.

Questi fatti sono resi più evidenti nelle grafiche dal 13 al 20 nelle quali meglio si assiste al succedersi dei periodi di difesa contro l'infezione dopo le differenti serie d'iniezioni di peptone. Le grafiche 21 e 22 ci dimostrano due recidive in bambini curati col peptone durate un brevissimo periodo di tempo e che cedettero definitivamente a nuove iniezioni di peptone. Le curve 23 e 24 appartengono a due malati notevolmente intossicati ai quali feci iniezioni subentranti di peptone: la curva febbrile da nettamente continua diventa remittente, si fa intermittente e la guarigione avviene rapidamente. Molto più interessanti sono i tipi febbrili dati dalle curve dal n. 25 al n. 33: una, due iniezioni isolate, un gruppo d'iniezioni subentranti sono state sufficienti ad estinguere in un brevissimo volgere di giorni l'infezione tifosa.

Le curve 32 e 33 si riferiscono a due malati entrati in Ospedale l'uno in prima e l'altro in VI giornata di malattia: in essi la cura del peptone fu iniziata rispettivamente in VII ed in X giornata di malattia. La curva ci dimostra come ad un ciclo d'iniezioni a giorni alterni e subentranti di peptone seguisse una rapida defervescenza: il primo malato è guarito in IX giornata di malattia, il secondo in quattordicesima.

Sintetizzando i diari delle storie cliniche si debbono trarre le seguenti deduzioni:

1° Massima tolleranza del rimedio inoculato per via endomuscolare: in nessun caso si ebbe *shok* peptonico o segni di anafilassi da peptone, eccetto un arrossamento transitorio al punto dell'iniezione;

2° Abbassamento della pressione cardiaca dopo 3-4 ore dell'iniezione seguita da una ripresa della pressione normale (monometro di Potain);

3° Aumento della frequenza del polso che precede l'ipepiressia provocata dall'iniezione di peptone;

4° Aumento quasi costante della temperatura ad ogni iniezione di peptone;

5° Abbassamento, nella generalità dei casi, della curva media della temperatura nel rimanente del decorso della malattia;

6° Abbassamento rapido, in qualche caso critico, della temperatura ed inizio della convalescenza ;

7° Miglioramento dello stato generale degli ammalati, diminuzione della cefalea, tendenza al riposo ;

8. Miglioramento nelle condizioni dell'intestino, diminuzione della diarrea; le feci si fanno a poco a poco più composte.

In nessuno dei casi curati si ebbero fenomeni peritoneali od enteroraggie.

Se dalle iniezioni endomuscolari di peptone, l'azione epiflattica che ci proponiamo non è sempre attivissima ciò non infirma affatto il risultato benefico che nella massima parte dei casi ci offre questo metodo di cura della febbre tifoide.

Quanto vale per la febbre tifoide vale per alcune setticoemie. Nolf adottò la cura nelle stafilococcemie e nelle streptococcemie secondarie ad infezioni di ferite. Io ho trattato due casi di stafilococcemia secondaria ad angina con le iniezioni di peptone ottenendo dei risultati favorevoli analoghi a quelli avuti nella terapia della febbre tifoide.

Nella pandemia influenzale 1918-1919 curai nove malati con iniezioni di peptone ma, in questa infezione, l'azione dell'antigeno peptone non è stata così attiva come nella febbre tifoide mentre l'antigeno ottenuto dal lievito di birra si mostrò, come dirò in seguito, attivissimo.

Siero antigeno-terapia paraspecifica. — Vi sono parecchie sostanze che difendono l'organismo contro le tossine animali e vegetali (Calmette e Deléarde) ad esempio: le soluzioni di nucleo istone immunizzano contro il tetano e contro la difterite, il siero normale di cavia rende la cavia refrattaria ai bacilli morti della polmonite infettiva dei suini (Voges) ed il siero normale di capra protegge la cavia contro i vibrioni uccisi del colera (Pfeiffer), Van de Velde dimostrò che il siero normale di cavallo ed il siero umano, impediscono l'azione della leucocidina stafilococcica.

Siamo qui dinanzi ad esempi di immunità non specifiche sperimentali che trovano riscontro pratico in ricerche analoghe portate nel campo clinico.

Queste sostanze terapeutiche, ed in primo luogo quelle costituenti i sieri non specifici, furono chiamate da Metchnikoff *stimuline* inquantochè stimolano l'attività leucocitaria e sono quelle capaci di conferire all'organismo poteri più o meno grandi e tali da vincere o no l'infezione. Se ne eccettuiamo i sieri antitossici (antidifterico, antitetanico, antivelenoso, antiabrinico, antiricinico), che possiamo chiamare specifici verso le intossicazioni corrispondenti, di sieri antibatterici veramente specifici ne esistono ben pochi e perciò, in questo campo, cadiamo nella terapia paraspecifica. In qualunque modo si consideri la specificità dei sieri antibatterici le *stimuline* agiscono come sostanze cataflattizzanti aumentando lo stato filattico e cataflattico dell'organismo.

Ma i sieri antitossici, che si considerano come specifici verso il veleno che li produsse, hanno le stesse proprietà generali dei sieri battericidi giacchè ad esempio, il siero antitetanico, che è capace di vaccinare contro il veleno dei serpenti, per esplicare quest'azione deve stimolare i poteri defensionali dell'organismo non essendovi uguaglianza d'azione fra il veleno del tetano ed il veleno dei serpenti. Ed a conferma di ciò è bene ricordare le esperienze del Calmette sull'abrina, di Besredka sulla difterina e sull'acido arsenioso, con le quali si dimostrò che la resistenza organica a questi veleni va

di pari passo con la leucocitosi e che ogni sostanza che stimola l'attività leucocitoria e rinforza la resistenza dei corpuscoli bianchi, agisce neutralizzando anche l'azione dei veleni.

I sieri antibacterici non sono generalmente antitossici (Metchnikoff, Sanarelli, Issaëff, ecc.) e perciò il potere curativo di essi non è dimostrabile da un'azione rapida e manifesta, ma il volere negare un'efficace e benefica azione di difesa dell'organismo sarebbe voler distruggere i fatti. I sieri antibacterici contengono anticorpi specifici (agglutinine, precipitine, bacteriolisine), i quali nella generalità dei casi, stanno accanto agli anticorpi immunizzanti ossia alla sostanza *epiflattica*. Accanto a queste sostanze contenute nei sieri antibacterici ve ne sono altre proprie del siero, quale siero, che dettero origine alla cosiddetta *sieroterapia paraspecifica*. Le prime osservazioni in proposito nacquero dal fatto che le iniezioni di siero antidifterico praticate in soggetti sospetti di difterite avevano esplicato un'azione curativa in quei casi in cui la causa dell'infezione era imputabile ad altro germe. Da ciò nacque l'idea di adoperare il siero antidifterico, essendo quello che più facilmente si trova in commercio, come mezzo curativo in quelle forme infettive acute per le quali non si aveva pronto un siero specifico, e ciò a fine di stimolare la filassi e la catafilassi, difese normali dell'organismo. Ora il siero antidifterico agisce inquantochè è siero e perciò al modo istesso, agisce il siero normale di cavallo che fu adoperato nella cura dell'endometrite, dell'eczema, della polmonite, ecc. con vero successo. Non riassumerò davvero la vasta letteratura esistente sui buoni risultati derivanti, nella cura delle infezioni, dall'impiego fatto con discernimento, della sieroterapia paraspecifica, e fino dall'inizio della cura sieroterapica della difterite apparvero le prime note ed i primi lavori sull'utilità dell'azione dei sieri eterogenei in differenti infezioni, e dopo cinque lustri di osservazioni la maggior parte dei clinici può vantare dei successi dall'impiego del siero non specifico nella cura di molte malattie infettive dinanzi alle quali si è del tutto disarmati. Gran parte dei medici sintetizzano le loro osservazioni con l'esprimere il convincimento che il siero esercita un'azione salutare sull'andamento della risoluzione delle lesioni locali.

Nulla dirò sui fenomeni da siero a tutti noti, solo è bene di ricordare la differenza esistente fra gli effetti provocati da una prima serie di iniezioni in un individuo che non ha mai ricevuto siero (individuo nuovo) ed un soggetto che abbia negli anni precedenti subito iniezioni di siero. Nel primo caso i fenomeni da siero sono lievi nel secondo bisogna, ad evitare fatti gravi di anafilassi, istituire le opportune cure di profilassi dei fenomeni da siero.

La prima iniezione di siero è generalmente bene tollerata tanto nel bambino che nell'adulto (6-14 % di casi di anafilassi dalla prima iniezione Leucastre, Pirquet, Martin, Dörr) e perciò la manifestazione obbiettiva degli effetti dell'inoculazione di un siero ci manca. Anche la febbre, che è un sintomo molto frequente, può mancare: essa non ha un decorso tipico, può durare parecchi giorni e può raggiungere i 39°-39°5. Naturalmente quando la sieroterapia paraspecifica si stabilisce in malattie che presentano un'iperpiressia, non è possibile differenziare se l'elevazione termica sia dovuta all'azione del siero od all'infezione.

Gli ingorghi glandolari, l'esantema locale, l'eritema a placche, l'orticaria, gli edemi, l'eritema morbilliforme, l'eritema scarlattiniforme, le artralgie, l'epigastralgia, gli enan-

temi, la glicosuria, si vedono apparire alcune volte alla prima iniezione di siero e soprattutto si osservano quando, per il subentrare delle successive iniezioni ripetentisi con ciclo di ore, si viene a stabilire per alcuni giorni consecutivi un vero e proprio periodo di sieroterapia. Questi fatti invece, come è ben noto, sono quasi costanti, violenti, imponenti talora, quando trattasi di reiniezione in soggetti già sieroterapizzati in precedenza.

Durante la pandemia influenzale dall'ottobre 1918 all'aprile 1919 ho tentato la sieroterapia paraspecifica in trentun casi d'influenza grave nei bambini. Il più piccolo sieroterapizzato è stato un bambino di tredici mesi. Non ho impiegato questo metodo curativo che in quei casi in cui tutto il quadro morboso stava ad indicare l'imponenza e la gravità nell'invasione dell'infezione.

È dal complesso dei fatti clinici e non da peculiari localizzazioni di sede che, riferendosi alla sintomatologia dell'influenza pandemica, dobbiamo giudicare della maggiore e minore intensità dell'infezione. Tutti abbiamo osservato casi gravissimi nella decorsa pandemia influenzale venuti anche a morte in breve tempo, nei quali dal punto di vista semejologico del polmone non apparivano segni importanti di localizzazione. Questo è un fatto vero clinicamente ma falso dal punto di vista anatomopatologico giacchè, a questo silenzio dei segni toracici, corrispondono invece gravi lesioni polmonari o broncopolmonari che spesso clinicamente non sono diagnosticabili.

I sieri da me adoperati in questa sieroterapia paraspecifica sono stati i seguenti :

1° Siero di cavallo normale (6 casi) ;

2° Siero antipiogeno preparato nei laboratori della Sanità Pubblica dal professor Gosio (16 casi) ;

3° Siero antistreptococcico preparato nei Laboratori della Scuola veterinaria del prof. Carpano (9 casi).

Ho sempre fatto le iniezioni intramuscolari a dosi alte onde seguire la stessa via d'inoculazione impiegata per il peptone e per le cellule di lievito di birra. La sieroterapia paraspecifica per via endovenosa certamente è la più attiva, è ad azione più rapida e più dimostrativa.

In un bambino di tredici mesi ho iniettato 80 cmc. di siero in 36 ore nella dose di 20 cmc. per iniezione intramuscolare. Stabilitosi il quadro dell'influenza grave, iniettavo 20 cmc. di siero la mattina, 20 la sera e praticavo regolarmente le iniezioni fino a che la curva termica non indicava una diminuzione d'intensità e di durata dell'area febbrile. In una ragazza di quattordici anni ho iniettato 360 cmc. di siero antipiogeno, in 9 giorni. L'azione benefica della sieroterapia paraspecifica non è dimostrabile con dei segni tangibili quale la brusca discesa della temperatura che modifichi il quadro della malattia, ma gli ammalati sieroterapizzati intensamente ed all'inizio della malattia si disintossicano lentamente ma gradualmente e difficilmente soccombono. Ho veduto parecchi malati che, sottoposti alla sieroterapia e ad opportuna cura sintomatica, dopo essere stati per parecchie settimane in lotta con la morte sono perfettamente guariti.

Quando l'organismo ha raggiunto una determinata saturazione di siero, tale da produrre o un'azione diretta sul virus dell'influenza da renderlo più aggredibile da parte dei leucociti, oppure è capace di esplicare un'azione diretta attivante il potere digerente di essi sul virus influenzale, si può ritenere stabilito un certo equilibrio filattico dell'organismo. La temperatura nei sieroterapizzati che decorrono favorevol-

mente, da continua, con lievi remissioni (si tratta di malati che presentano localizzazioni broncopolmonari palesi o nascoste) si fa nettamente remittente e l'area febbrile si va a poco a poco trasformando ossia si abbreviano i periodi delle alte temperature, si prolungano invece quelli delle temperature medie e basse fino ad aversi una vera inversione del tipo della febbre. Con lo svelenamento graduale le condizioni del sistema nervoso, del cuore e del rene si risolleivano, migliorano, la coscienza si risveglia.

La sieroterapia paraspecifica deve essere iniziata al più presto possibile, deve essere pronta, intensa, continuata e generosa.

I fenomeni da siero non mi hanno mai spaventato, come non mi preoccupano nella sieroterapia antidifterica: cerco di attenuarli coi mezzi che sono in nostro potere (iniezioni subentranti; cloruro di calcio; citrato di sodio), ma dinanzi al malato che è immediatamente minacciato di morte l'eventualità dei fenomeni da siero deve passare in seconda linea.

Non posso affermare o negare la maggiore o minore attività di un siero piuttosto che di un altro: ho adoperato più siero antipirogeno ed antistreptococcico, che siero normale fresco di cavallo e perciò non oso affermare che l'azione benefica del siero sia dovuta o agli anticorpi specifici contenuti in esso, all'alexina od alla sensibilizzatrice.

Ragionando alla stregua dei fatti si dovrebbe concludere per la non specificità dell'azione di questi sieri perchè un primo effetto degli anticorpi specifici dovrebbe essere reso evidente da una rapida caduta della temperatura, ciò che non accade, mentre l'azione benefica si manifesta quando profonde modificazioni si sono stabilite nel plasma del paziente, tali da contrapporsi efficacemente alla azione patogena dei germi. La caduta rapida della temperatura si può ottenere più facilmente praticando le iniezioni endovenose ed essa è preceduta da una maggiore iperpiressia della durata di alcune ore.

Se l'agente etiologico dell'influenza pandemica è il bacillo di Pfeiffer c'è da sperare che un siero *antipfeiffer* possa esplicare un'azione intensamente epiflattica più attiva verso questo germe ed una cataflattica paraspecifica contro quegli altri germi ad esso associati e che tanta importanza hanno nel decorso e sugli esiti dell'influenza.

Se è vero che nel siero degli influenzati gravi, quando la malattia è in atto, l'alexina è di molto diminuita o scomparsa, si comprende come, seguendo la tecnica adoperata da Kolmer, Ikujo, Toyama, Joitzu Matzunami per i sieri antimeningococcici, si possa ottenere, aggiungendo a 10 cmc. di siero antipirogeno, 1 c.mc. di siero di cavia o di siero umano, un rafforzamento dell'azione di esso. Ciò è dimostrabile dosando il potere opsonico.

In attesa di nuove conquiste terapeutiche specifiche contro la influenza pandemica insisto sull'opportunità d'istituire negli influenzati, che presentano un violento quadro clinico iniziale nel complesso delle manifestazioni, una pronta ed intensa sieroterapia non specifica fatta con siero di cavallo fresco o con un siero che contenga anticorpi di quei germi che si trovano associati al virus dell'influenza.

Concludendo ripeto che, la sieroterapia paraspecifica, perchè sia efficace, deve essere pronta, intensa e continuata.

A conferma di quanto ho esposto citerò le osservazioni di Bettinger sull'impiego del siero antidifterico nella cura della influenza pandemica. Egli afferma che sopra 18 malati gravi con complicazioni polmonari e renali nei quali impiegò la sieroterapia paraspecifica uno solo morì, mentre, su di un numero analogo di malati non curati

in tal modo, si ebbero otto morti. Anche Vaubel valendosi pure del siero antidifterico venne alle stesse favorevoli conclusioni di Bettinger sulla manifesta azione benefica di esso.

Dei 31 malati da me sieroterapizzati soltanto 3 sono morti.

Antigeno-terapia a mezzo di autolisati di saccoromiceti. — Per ben renderci conto del meccanismo d'azione di questi prodotti d'autolisi di cellule saccaromicetiche voglio citare integralmente quanto il Soave, nel suo trattato di Chimica Agraria, (1916) dice a proposito dei fermenti organizzati.

« Dal punto di vista dell'origine degli enzimi occorre considerare i microrganismi che noi siamo abituati a distinguere col nome di fermenti, alla stregua delle cellule costituenti i tessuti vegetali in genere ed anche quelli animali : gli enzimi e fermenti amorfi sono indissolubilmente legati ai processi vitali che si compiono nelle cellule e sono da considerarsi come prodotto di elaborazione delle cellule stesse, siano essi secreti dall'esterno oppure siano ritenuti all'interno al compimento di quel lavoro intimo che nelle cellule vive ha incessantemente luogo.

« Non è impossibile che i fermenti formino un gruppo di corpi a sè e che, a costituire il loro complesso edificio, entrino contemporaneamente e carboidrati e grassi e proteine, specialmente le nucleine e fosfatidi e colesterine e che dalla preponderanza dell'uno o dell'altro di questi complessi molecolari dipendano le caratteristiche speciali dei singoli fermenti.

« Non pare che ai fermenti si possa applicare puramente e semplicemente il concetto di catalizzatore nel senso di sostanze che accelerano, senza prendervi parte e per la sola presenza, un fenomeno chimico il quale si compie di per sè ma tanto lentamente da non essere percettibile.

« I fermenti si comportano come i colloidi dei metalli rispetto alla temperatura, ossia raggiungono un *optimum* di temperatura per poi diminuire d'attività superando quest'*optimum*.

« I fermenti sono dei veri colloidi ossia come essi non formano soluzioni vere e proprie ossia formano sospensioni di particelle estremamente piccole le quali costituiscono dei *mezzi eterogenei*. Da queste soluzioni tanto i metalli quanto i fermenti possono essere precipitati per aggiunta di elettroliti senza che per questo sia definitivamente perduta la loro attività.

« Però, malgrado l'oscurità che ancora regna intorno al meccanismo intimo dell'azione dei fermenti, oscurità che non potrà essere rimossa se prima non è risolta la questione della natura chimica dei fermenti, non pare che la loro azione possa essere interpretata come puramente e semplicemente catalizzatrice giacchè tutto fa credere ad un intervento diretto dei fermenti nelle trasformazioni alle quali essi danno luogo ».

Delle argomentazioni del Soave dobbiamo tener ben presenti i seguenti punti :

- 1° I fermenti organizzati si comportano come i metalli colloidali ;
- 2° I fermenti organizzati racchiudono nel corpo cellulare gli enzimi ed i fermenti amorfi che sono capaci di secernere;
- 3° A costituire l'edificio dei fermenti entrano contemporaneamente carboidrati, grassi, proteine, tracce di manganese ;

4° Come i colloidi elettrici ottenuti dall'arco voltaico sopportano la temperatura di 120° per 8 ore (saccaromiceti).

Se noi disponiamo di fermenti freschi dotati di grande potere vitale e li lasciamo in acqua pura ed in sufficiente aereazione ed a temperatura favorevole vedremo formarsi delle discrete quantità di anidride carbonica e di alcool, i fermenti diventano molli e nell'acqua si trovano un gran numero di composti che appartengono in gran parte alla scomposizione dell'albumina (Tirosina, Butilamina, Carnina, Sarcina, Guanina, Xantina). Queste sostanze di secrezione si comportano come colloidi.

Warden aveva già dimostrato che le sostanze grasse proprie a certi batteri e ad altre cellule costituiscono in realtà i loro antigeni specifici. Questo fatto è dimostrabile e con la prova della deviazione del complemento per la produzione di anticorpi e per una nuova reazione precipitante che si compie fra questi ultimi ed i corpi grassi antigeni. In un recente lavoro Warden considera sotto questo punto di vista le specie: pneumococco e streptococco.

L'inefficacia degli anticorpi specifici introdotti per via ematica contro un'infezione pneumonica hanno portato Warden a riconoscere all'antigeno corpo grasso una specificità maggiore che non all'antigeno proteina e per conseguenza anche agli anticorpi preparati con questi antigeni. Warden si è dato perciò a studiare il modo di aumentare il valore dell'antigeno corpo grasso del pneumococco.

Secondo Warden, se si deve fare intervenire lo stato fisico del mezzo in tali reazioni, si può, a fine di aumentare le proprietà di superficie in queste soluzioni di sali alcalini di corpi grassi, aggiungervi una conveniente quantità di joni Ca, oppure Na o Li. Infatti Warden utilizzando il Li cita delle esperienze nelle quali si vedono dei conigli immunizzarsi in tal modo contro un'iniezione endovenosa di pneumococco.

Si può ottenere un maggiore rendimento preparando con gli acidi grassi ricavati dai grassi del pneumococco, degli eteri della colesterina. L'antigeno preparato in tal modo non si può adoperare sperimentalmente, bensì si può impiegare la fine emulsione che si forma introducendo una soluzione acetonica calda nell'acqua dove la colesterina è sospesa. Questo antigeno colesterinico ha permesso agli animali di resistere all'inoculazione endovenosa di molte dosi mortali del pneumococco più virulento (Tipo I).

I risultati ottenuti da Warden per lo streptococco sono meno dimostrativi di quelli citati per il pneumococco.

È indubbio che, l'antigeno corpo grasso liberato dalla cellula lievito, debba associarsi nella sua azione immunitaria all'antigeno albuminideo nel provocare il meccanismo di difesa dell'organismo malato.

Roussy nel suo *Aperçu historique sur les ferments et fermentations normales et morbides* fa notare per primo come l'acqua di lavaggio del lievito sia piretogenica, ed il De Backer dice che i fermenti fisiologici che esistono nei tessuti embrionari hanno per compito di rimpiazzare i corpuscoli rossi incapaci di vivere in un mezzo povero di ossigeno.

Vi sarebbe similitudine di forma e di funzione fra il globulo sanguigno e la cellula lievito. De Backer impiega da circa un ventennio questi fermenti in tutti quei casi acuti o cronici nei quali si può sospettare l'asfissia globulare indice d'infiammazione.

L'impiego locale della coltura di *saccaromyces caerevisiae* in molte forme morbose è stato raccomandato da molti autori. Brocq ha impiegato il lievito di birra per la cura della furoncolosi, dell'antrace, dell'acne, della psoriasi e delle suppurazioni in genere.

Aragon e Collet l'hanno raccomandato nelle dermatosi ribelli e nelle dispepsie. Thirolix cita dei casi di osteomielite guariti con il lievito di birra. Thiercelin e Chevrey l'hanno adoperato con vantaggio nella cura di numerosi casi di gastro enterite e di disenteria. Fonseca e Yaddle hanno adoperato con successo la *levurina* nella peste bubbonica e Faisans e Marie nella febbre tifoide e nella polmonite. Heer, Rieck e Mettenheimer, Gresta, Tarrueta hanno utilizzato il lievito di birra nella porpora e nel colera, nella dissenteria, nella tubercolosi, nella difterite, nel morbillo e nel vaiuolo.

Landon ed in seguito Gelli, considerarono il lievito di birra come un antagonista locale utilissimo per combattere le blenorragie croniche ed i catarri vaginali cronici. Il lievito di birra è stato dagli autori sopra citati somministrato per bocca o per via rettale o localmente nei casi di blenorragia o di flogosi utero-vaginali.

Un primo impiego dei fermenti organizzati fu fatto su larga scala per via intramuscolare o per via endovenosa dal Doyen con la sua Mycolisina costituita da un estratto di *saccaromices elipsoideus*, *saccaromices caerevisiae* e da un fermento del latte. Il Doyen attribuiva l'attività del suo preparato alla presenza di enzimi viventi: ma poichè il prodotto viene sterilizzato a 120 gradi la distruzione degli enzimi è più che certa mentre, come ho già detto, persistono e l'antigeno albuminoide e quelli lipoidi. È certo che la mycolisina adoperata per via intramuscolare ed endovenosa avrebbe avuto un maggiore successo se, per introdurla in terapia, si fosse tenuta una via più seria di quella seguita, quale la volgarizzazione del rimedio a mezzo dei più strani articoli pubblicati sui giornali politici.

Le deduzioni che si possono trarre da quanto ho riferito, la possibilità di potere ottenere dal corpo del saccaromicete un etero-vaccino che opportunamente preparato si mantenesse in uno stato colloidale capace di agire da vettore del vaccino stesso, i fatti riferiti da Doyen e le ricerche e gli studi di Konteschweller con le iniezioni di Kekfir ed i risultati pratici riferiti nella cura del reumatismo blenorragico ci autorizzavano, a studiare gli effetti terapeutici degli autolisati di lievito di birra.

Ricerche sperimentali. — Ho istituito un gruppo di esperienze a fine di dimostrare come gli autolisati di lievito in sospensione colloidale aumentino il valore opsonico dei leucociti e perciò, per effetto di essi, venga accresciuto il potere di difesa umorale. Ho scelto come tipo di germe lo stafilococco aureo.

Il metodo da me seguito nello stabilire il potere opsonico, è stato quello proposto da Belfanti, e da me già adoperato con successo in altra serie di ricerche.

Ecco in breve la tecnica:

1° Introduzione in una sacca praticata nel cellulare sottocutaneo del padiglione dell'orecchio di una cavia di un'ansa tarata di patina di stafilococco aureo di una determinata età di sviluppo. Tali sacche fatte a mezzo di un coltellino di Linderbun a foglia d'oliva debbono ottenersi senza fare uscire sangue;

2° Inoculazione nel sottocutaneo, nel peritoneo, nelle vene di determinate quantità di autolisato di lievito;

3° Osservazione microscopica del contenuto della sacca in tempi differenti mediante preparati microscopici fissati in alcool ed etere e colorati con ematosilina ed eosina. (Per mancanza di buone sostanze coloranti non fu possibile fare preparati col Giemsa).

Con questo metodo si studiano molto bene le variazioni della difesa umorale in

vivo e, per la semplicità della tecnica e per il nessun artificio di essa, si evitano tutte le obiezioni che si fanno a Wright per il suo metodo di lavaggio dei leucociti.

Riferisco il protocollo di laboratorio.

Prima esperienza :

Cavia del peso di grammi 330 iniezione sottocutanea di 3.3 cmc. di autolisato di lievito di birra, ossia 1 cmc. per cento grammi.

Nella sacca auricolare si depone un'ansa tarata di coltura di stafilococco aureo di 24 ore. Dopo tre ore si contano i germi fagocitati; si nota scarsa leucocitosi e scarsa fagocitosi ossia 1160 in 100 leucociti. Formula leucocitoria :

Neutrofili 74 ;

Eosinofiti 0

Mononucleati 24 ;

Forme di passaggio 2.

Dopo tre ore si ripete la conta dei germi fagocitati e si osservano 3870 germi fagocitati sopra a 100 leucociti.

Si nota aumentata fagocitosi e leucocitosi. Formula leucocitosia :

Neutrofili 76 ;

Eosinofiti 0 ;

Mononucleati 21 ;

Forme di passaggio 3

Seconda esperienza :

Cavia del peso di gr. 567 : Iniezione di 5.6 cmc. d'autolisato di lievito nel peritoneo.

In una sacca dell'orecchio si depone un'ansa di coltura di stafilococco (cultura di 24 ore). Dopo tre ore dal contenuto della sacca si prende un'ansa di essudato e si colora. Conta dei germi fagocitati: 2445 per 100 leucociti. Formula leucocitoria :

Neutrofili 79 ;

Eosinofili 9 ;

Mononucleati 10 ;

Forme di passaggio 2.

Dopo tre ore dall'iniezione si ripete la conta dei germi fagocitati e si ha il seguente risultato : 5019 per 100 leucociti. Formula leucocitoria :

Neutrofili 87 ;

Eosinofili 2 ;

Mononucleati 9 ;

Forme di passaggio 2.

Terza esperienza :

Cavia del peso di gr. 600.

Sacca dell'orecchio ed introduzione di un'ansa di stafilococco in coltura di 24 ore. Dopo tre ore si colora un'ansa di essudato : si nota leucopenia e perciò non si pratica nè la conta dei germi fagocitati nè la formula leucocitoria, s'iniettano nelle vene 3 cmc. di autolisato di lievito di birra ($1\frac{1}{2}$ cmc. per 100 gr. di peso).

Dopo tre ore dall'iniezione si ripete la conta dei germi fagocitati (intensa leucocitosi *mononucleare* e fagocitosi): 3520 germi per cento leucociti. Formula leucocitoria:

Neutrofili 48 ;

Eosinofili 0 ;

Mononucleati 46 ;

Forme di passaggio 6.

Si fa un terzo preparato della sacca dopo altre due ore dal secondo ossia dopo cinque ore dall'inoculazione del lievito di birra nelle vene della cavia. Leucocitosi *polinucleare*: 3805 su 100 leucociti. Formula leucocitoria :

Neutrofili 81 ;

Eosinofili 0 ;

Mononucleati 15 ;

Forme di passaggio 4.

Quarta esperienza :

Controllo: Cavia del peso di gr. 400.

Sacca nell'orecchio ed immissione di un'ansa di stafilococchi in cultura di 24 ore

Dopo tre ore preparato dall'essudato della sacca : leucopenia e scarsa fagocitosi per cui non si contano i germi fagocitati. Formula leucocitoria :

Neutrofili 65 ;

Eosinofili 3 ;

Mononucleati 25 ;

Forme di passaggio 7.

Dopo altre tre ore ossia dopo sei ore si osserva leucocitosi e polinucleosi ma *tutti* i polinucleati sono disfatti ed in degenerazione granulo grassosa, scarsissimi i mononucleati ed in molti di essi non si vede che il nucleo senza protoplasma cellulare.

Formula leucocitoria :

Neutrofili disfatti 91 (pus) ;

Eosinofili 1 ;

Mononucleati 6 ;

Forme di passaggio 2

Dopo nove ore dalla formazione della sacca si osserva *mononucleosi* e fagocitosi. Formula leucocitoria :

Neutrofili 36 ;

Eosinofili 0 ;

Mononucleati 60 ;

Forme di passaggio 4.

Il controllo dà una completa inversione della formula poichè mentre negli animali trattati col lievito le difese mobili sostengono la prima aggressione dei germi e li preparano ad essere rapidamente distrutti, nel controllo le difese mobili sono disfatte dall'attività dei germi e soltanto l'accorrere delle difese fisse stabilisce un certo equilibrio che impedisce il passaggio in circolo dei germi contenuti nella sacca. Contrariamente a quanto si osserva nelle altre tre esperienze la quantità di germi extracellulari è notevolissima nel controllo.

Per bene differenziare la leucocitosi dovuta alla presenza della proteina stafilococco, ossia alla chemiotassi esercitata dal protoplasma di questo germe, dalla leucocitosi stimolata dagli autolizzati di lievito, ho istituito un altro gruppo d'esperienze.

In un gruppo di 5 cavie ho praticato la sacca auricolare :

Nelle prime due cavie ho inoculato l'autolizzato di lievito sulla quantità di 1 cc. per ogni 100 gr. di peso nel peritoneo.

I. Cavia - dopo 3 ore 72 leucociti in 10 campi.

Id. 6 ore 165 id. id.

II. Cavia - dopo 3 ore 110 id. id.

Id. 6 ore 201 id. id.

III. Cavia inoculazione di autolizzato di lievito sotto cute.

dopo 3 ore 4 leucociti in 10 campi.

id. 6 ore 128 id. id.

id. 9 ore 366 id. id.

IV. Cavia inoculazione di autolizzato di lievito endovenosa.

($\frac{1}{2}$ cc. per 100 gr. di cavia)

dopo 3 ore 14 leucociti in 10 campi.

id. 6 ore 89 id. id.

id. 9 ore 443 id. id.

Controllo - Cavia non trattata con autolizzato di lievito

dopo 3 ore 3 leucociti in 10 campi.

id. 6 ore 20 id. id.

id. 9 ore 10 id. id.

L'esperienza risponde all'evidenza che la leucocitosi è determinata dall'azione dell'autolizzato di lievito ossia le difese mobili dell'organismo sono stimulate molto attivamente dall'azione generale degli estratti dei fermenti (1).

Da questo gruppo di esperienze molto semplici, ma molto dimostrative, appare evidente che, per effetto dell'introduzione per differenti vie, sottocutanee, endoperitoneale, intravenosa degli autolisati di lievito in sospensione colloidale, si aumentano nel siero le sostanze capaci di esaltare il potere intususcettore dei leucociti (Stimuline di Metchnikoff) ma soprattutto si aumentano nel siero quelle sostanze capaci di preparare i germi ad essere digeriti più facilmente dai leucociti ossia si aumentano le opsonine, sostanze analoghe alle alessine che interponendosi fra i fagociti ed i batteri ne favoriscono la distruzione per azione bacteriotropa.

Se noi ricordiamo il meccanismo del potere fagocitario ci spiegheremo facilmente i risultati delle mie esperienze. È noto che i linfociti, leucociti che ancora non hanno raggiunto il loro completo sviluppo, non hanno alcun potere fagocitario e soltanto i leucociti a nucleo polimorfo (microfagi) e quelli mononucleati (macrofagi) hanno potere fagocitario. All'inizio di un'infezione sono i microfagi che compiono la prima azione di difesa nel processo di fagocitosi: più tardi i mononucleati affluiscono ed inglobano i corpi estranei, i germi infettivi rimasti liberi, *le cellule distrutte nella lotta contro l'infezione*, i microfagi stessi, il protoplasma dei quali è sopraccarico di germi. In qualunque modo si studi il fenomeno della fagocitosi il risultato è identico e ad una fase di polinucleosi locale succede una fase di mononucleosi locale (esperienza V di controllo), ma la potenzialità di difesa portata da questi elementi viene modificata dallo stato di preparazione dei germi esercitata da speciali sostanze batteriche, nel nostro caso dagli autolisati di lievito di birra, che, entrando in combinazione con gli elementi protettori costanti (sostanze filattiche) dell'organismo, ne sottraggono una certa parte di essi e questa sottrazione conduce ad uno stimolo cellulare e ad una formazione nuova e maggiore di sostanze protettrici (Wright).

Oggi sappiamo, e la clinica e la patologia ce lo dimostrano, che la leucocitosi e la fagocitosi non sono tutto, sono anzi parte, talora la minore, del meccanismo di difesa contro l'infezione; noi dobbiamo cercare di stimolarle con quei mezzi che sono a nostra portata ma soprattutto dobbiamo ridurre i germi ad uno stato di preparazione tale che li renda adatti ad essere distrutti dall'azione chimico-meccanica dei leucociti.

* * *

Scelte le cellule di lievito adatte si sottopongono all'autolisi per parecchie ore in una soluzione di carbonato di sodio isotonizzata, si decanta, si filtra il liquido decantato, si saggia che la reazione si mantenga alcalina, e si pone in fiale da 5-10 cmc. si sterilizza a 100°. Il controllo sulla tolleranza e sull'azione l'ho stabilito per via endovenosa nel coniglio.

(1) Ringrazio la Sig.na Dott. Anna Zanon che si compiacque di essermi di valido aiuto nell'esecuzione delle esperienze.

Le iniezioni endovenose nell'uomo determinano dei disturbi che si possono considerare come fasi differenti dell'azione piretogenica delle cellule di lievito. Durante l'iniezione il volto dell'infermo si fa congesto, vi è sensazione di oppressione nel respiro e tosse, poi dopo alcune ore (qualche volta soltanto dopo mezz'ora) lo stato generale diventa normale. Durante questo tempo vi è leucopenia. Passato questo periodo di breve incubazione si manifesta un brivido più o meno intenso, talora intensissimo, della durata di pochi minuti a poco più di mezz'ora, seguito da elevazione termica, talora molto elevata, ($40^{\circ}5$) che dura parecchie ore e che si esaurisce il più sovente con sudore. Questa temperatura dovuta alla proprietà piretogenica del lievito può sparire per lisi o per crisi con un profusissimo sudore. L'ascensione febbrile è più rapida che non la defervescenza, fatto questo già noto per le ricerche di Culver nelle vaccinazioni a mezzo dei gonococchi, dei colibacilli e dei meningococchi.

Se noi ricordiamo quanto ho detto per le esperienze di Nolf sul peptone, sugli effetti del siero normale di cavallo, vediamo chiaramente come le manifestazioni generali determinate da queste sostanze diverse sono di intensità differente ma paragonabili fra di loro.

Anche per i malati trattati col lievito non credo utile di riassumere le storie cliniche ma di riportare soltanto le grafiche che rappresentano la sintesi dell'azione terapeutica degli autolisati delle cellule di lievito.

Per il lievito come per il peptone (dopo avere stabilito l'azione in due casi) non ho ritenuto necessario di praticare le iniezioni endovenose, che nei bambini, come è noto, presentano il più delle volte serie difficoltà di tecnica ed ho preferito nei casi da me curati di valermi della via intramuscolare o di quella sottocutanea. Gli effetti sull'organismo delle cellule lievito-autolizzate e l'azione terapeutica di esse sono più lente di quelle che si hanno per le iniezioni endovenose, ma presentano il vantaggio di essere meno intense e di non dare sintomi che, quantunque non pericolosi, sono accompagnati da un corredo piuttosto imponente e che può indurre un'allarme in chi non abbia familiarità con l'azione di questo autolisato.

Le iniezioni sottocutanee praticate nella cute dell'addome, o nella regione interscapolare danno di sovente, ma non sempre, una tumefazione locale, con arrossamento della cute ed aumento della temperatura di essa, per tutta la zona d'imbibizione del liquido d'autolisi. Si potrebbe pensare alla formazione di un ascesso ma dopo 24-36 ore i sintomi di infiammazione locale si dissipano. Le iniezioni endomuscolari non danno speciale reazione ed il dolore che provocano è minore di quello dato dai metalli colloidal.

Quanto più è pronto l'intervento a mezzo del lievito tanto più presto vedremo modificarsi la curva febbrile e, dal tipo di febbre continua, con scarse e deboli remissioni di temperatura, sotto l'azione del lievito si stabiliranno delle oscillazioni maggiori che indicano il succedersi di fasi negative e positive fino all'esaurimento dell'infezione.

E questo succedersi di fasi positive e negative corrisponde all'attenuazione dei germi infettanti ed all'attivazione del potere leucocitario relativo fino a che, divenuto assoluto, coinciderà con la caduta della febbre. Si tratta di una specie di corrosione dell'infezione ottenuta a mezzo dell'esaltazione del potere leucocitario, potere attivo, da prima per breve tempo ma che a poco a poco acquista in durata e diventa permanente. Se, come

si può ritenere, gli autolisati delle cellule del lievito di birra si comportano come i colloidali, perchè sono infatti delle sospensioni colloidali, l'azione terapeutica di essi è dovuta in gran parte all'esaltazione della funzione degli organi di difesa ed è proporzionale al numero dei granuli dei colloidali stessi che negli autolisati di lievito sono finissimi.

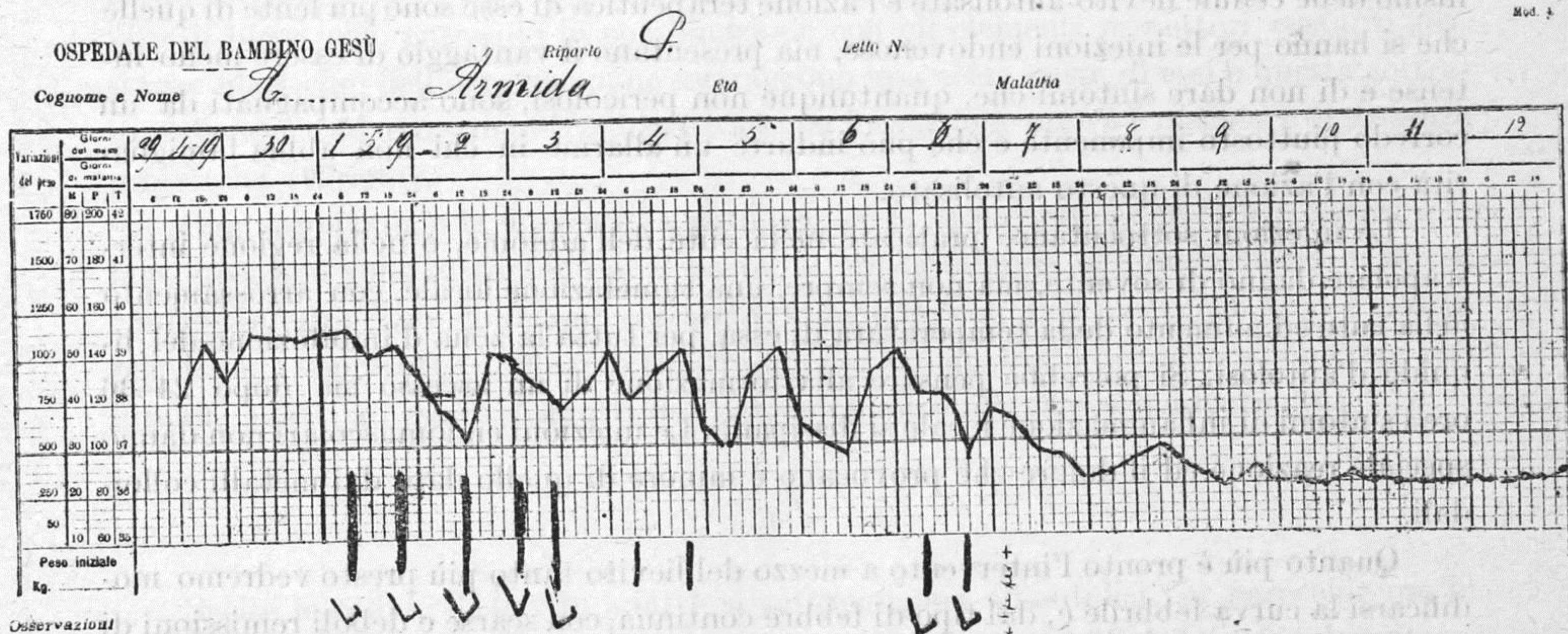
Da ciò si deduce che un ammalato febbricitante, affetto da una malattia infettiva, non deve dopo uno o due iniezioni di lievito essere abbandonato al suo destino, ma dovrà, fino a che le remissioni febbrili non si fanno di lunga durata, ricevere almeno una iniezione al giorno o due iniezioni nello stesso giorno a distanza di dodici ore una dall'altra e con un giorno d'intervallo.

I malati (bambini da 18 mesi a 10 anni) curati con gli autolisati di lievito sommano a 36 ossia affetti:

- da polmonite crupale 12;
- da broncopulmonite (post influenzale) 14;
- da pertosse 3;
- da febbre tifoide 7.

Nei tre casi di pertosse non si osservò effetto alcuno sull'andamento della malattia nè sull'intensità, nè sul numero degli accessi

N.º 1.



Le linee verticali tirate sotto le grafiche corrispondono all'iniezione di autolizzato di lievito di birra.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

Cognome e Nome

Ripartito

Letto N

Elà

Malattia



OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

Cognome e Nome.

Riparte

Letto N.

Etd

Malattia



OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

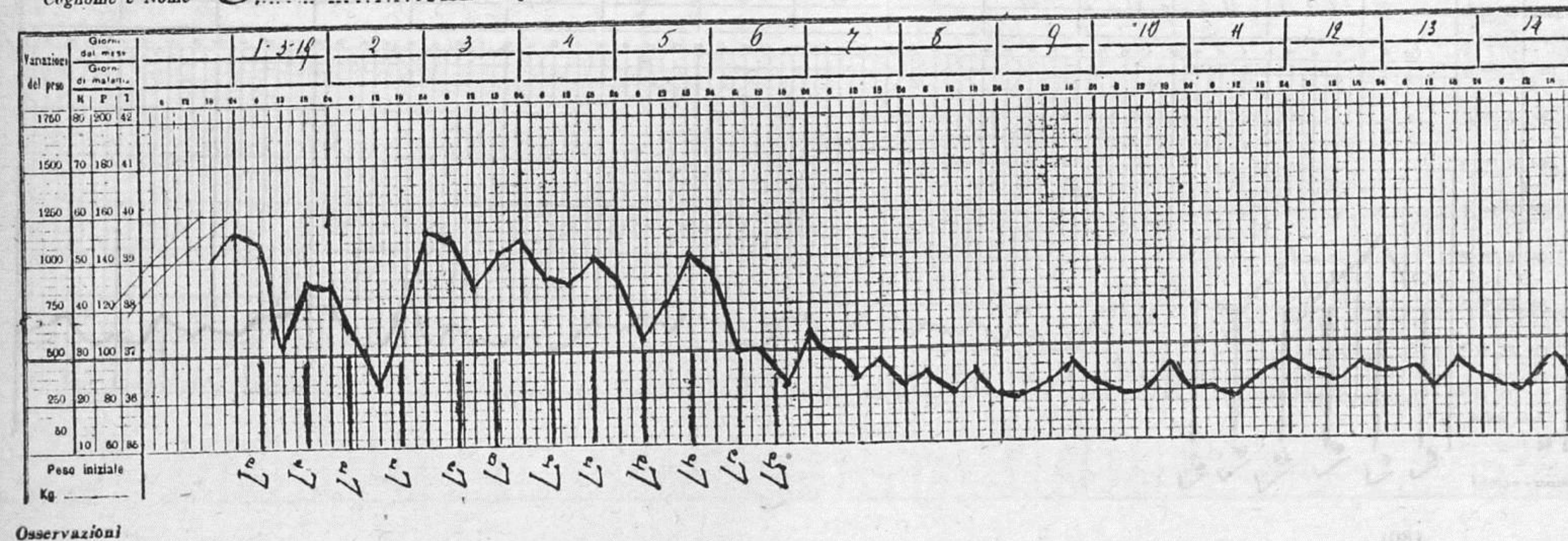
Сегноше е Ноше

Riparte

Letto N.

Eld

Malattia



(19)

N.º 5.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

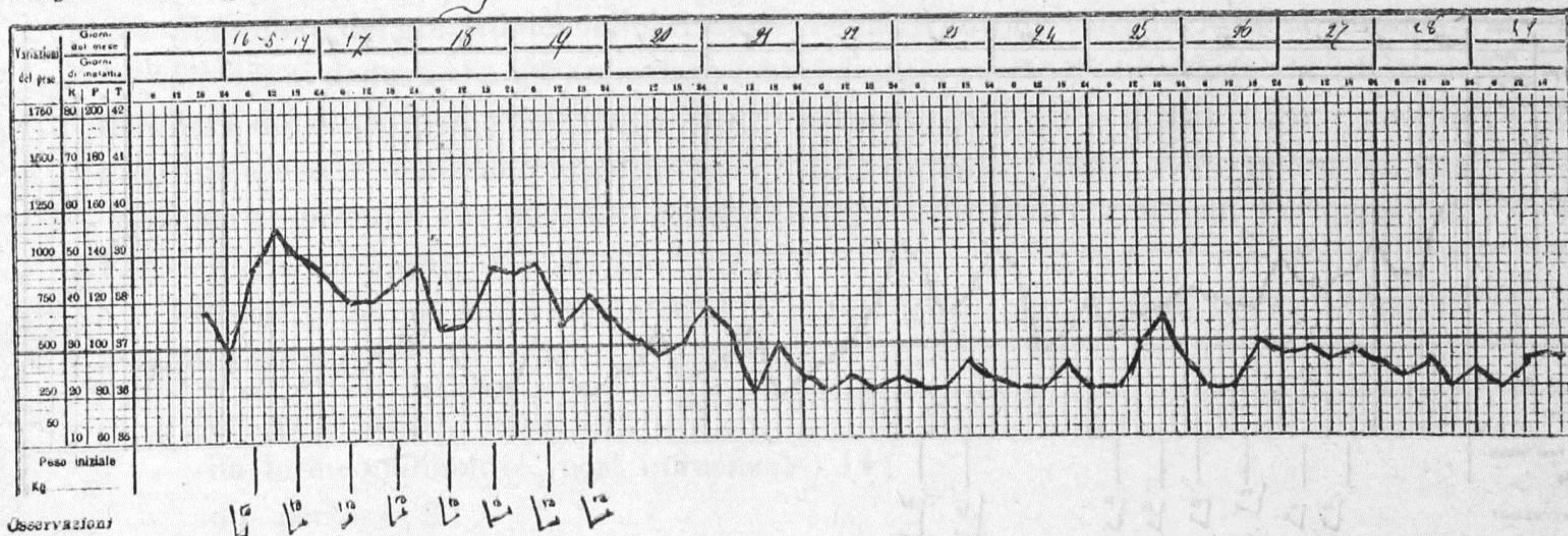
Cognome e Nome

Riparto

Letto N.

Età

Malattia



N.º 6.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

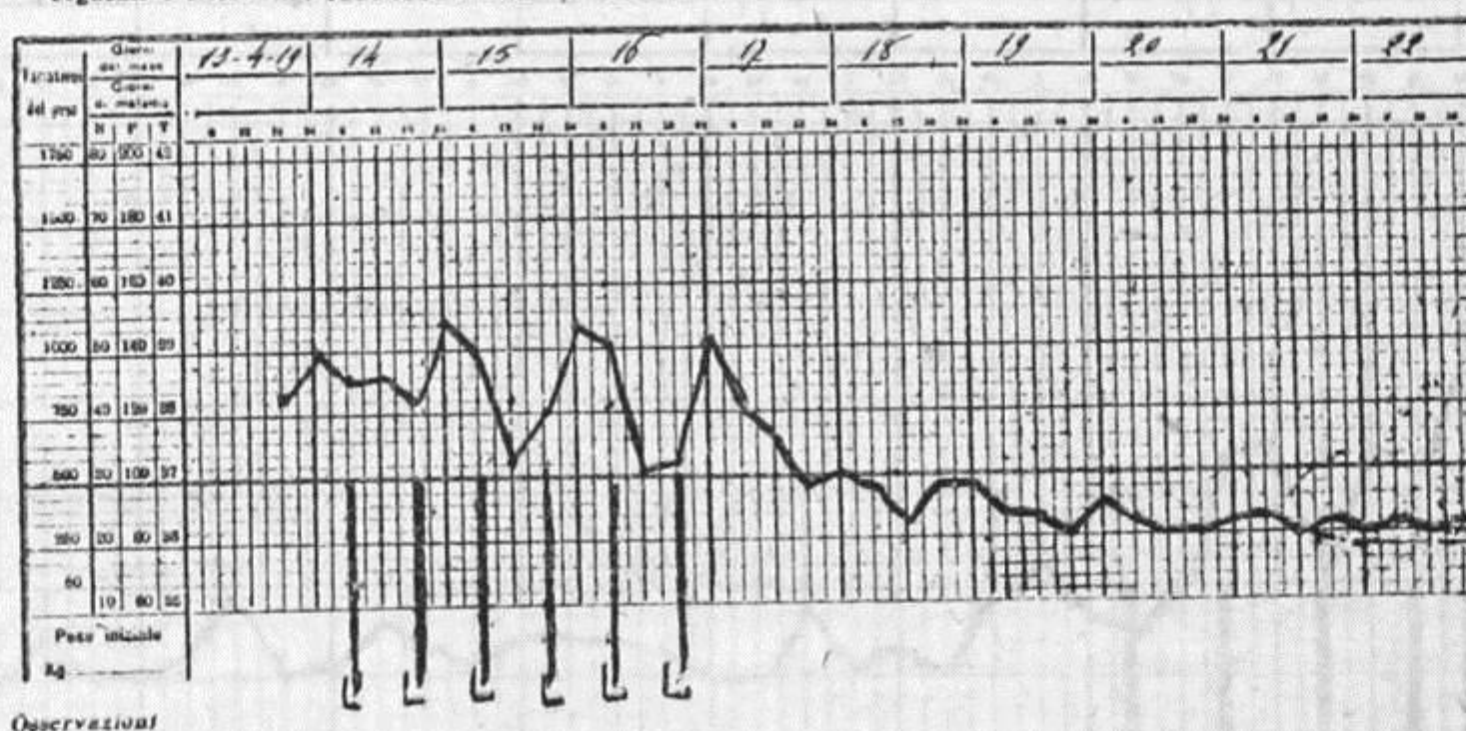
Cognome e Nome

Riparto

Letto N.

Età

Malattia



N.º 7.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

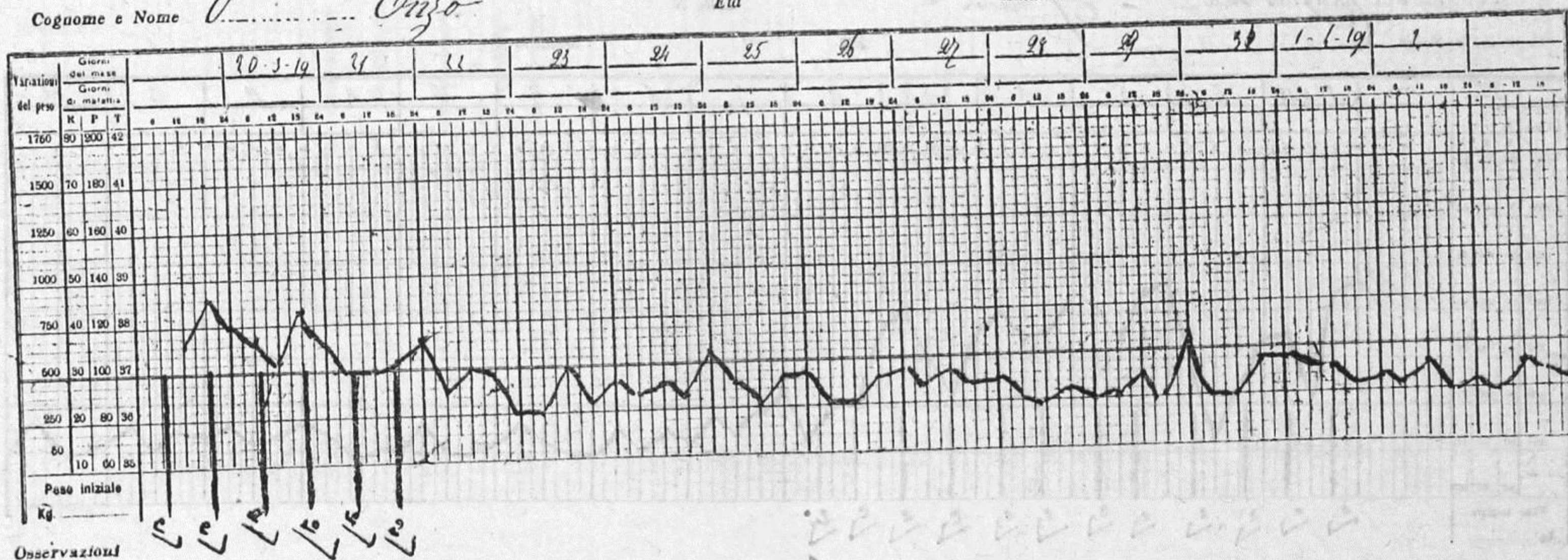
Cognome e Nome

Riparto

Letto N.

Età

Malattia



N.^o 8.

OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

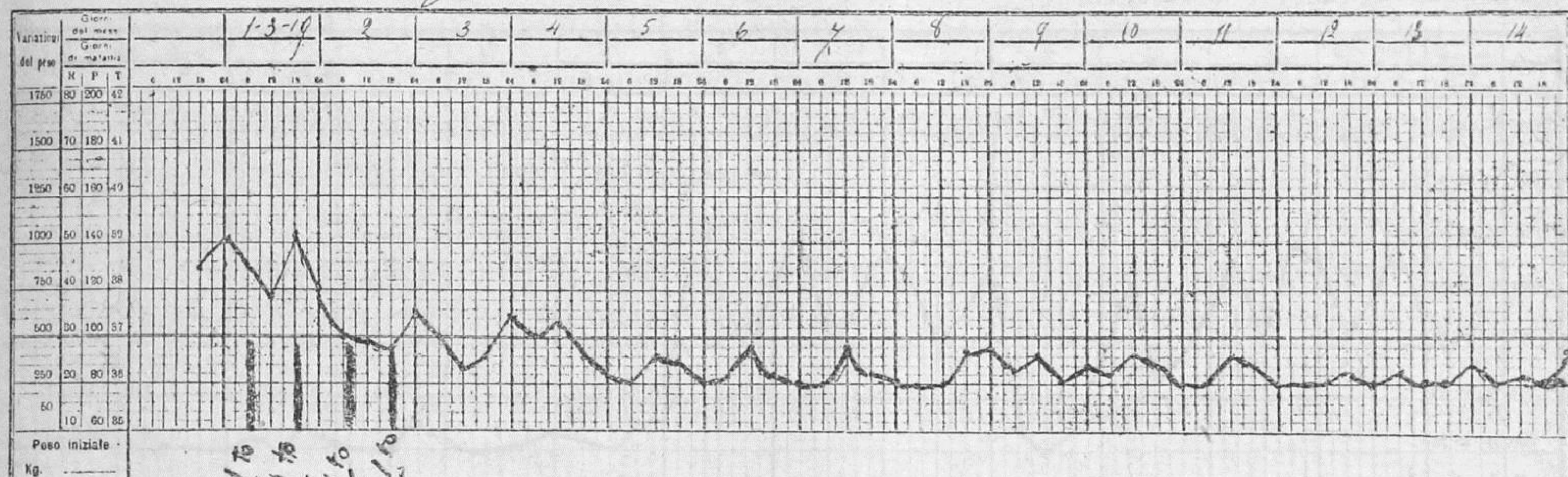
Cognome e Nome

Riparlo

Letto N.

 $E(\hat{\alpha})$

Malattia



Osservazioni

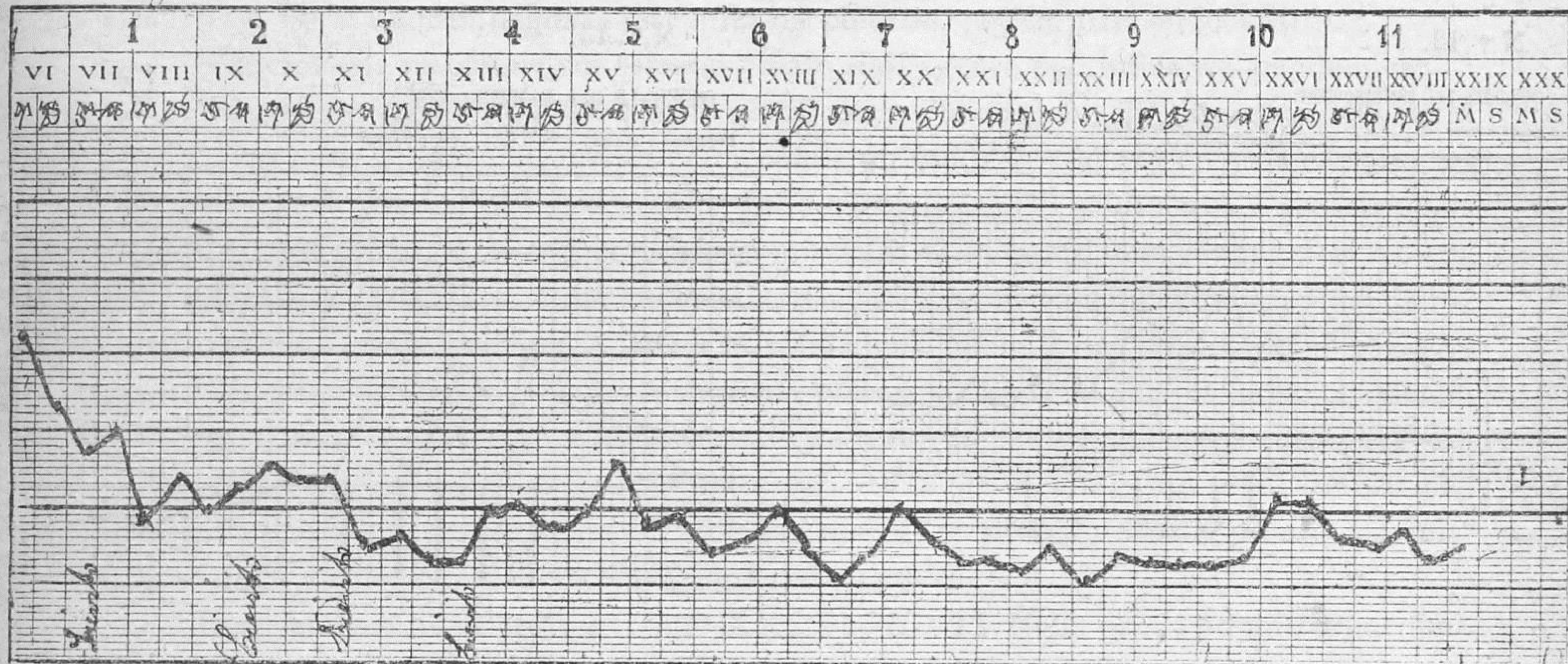
N.^o 9.

213 D... M... affario
DIAGNOST

ESITO

INGRESSO 29-12-18 USCITA

Mod 21



N.º 10

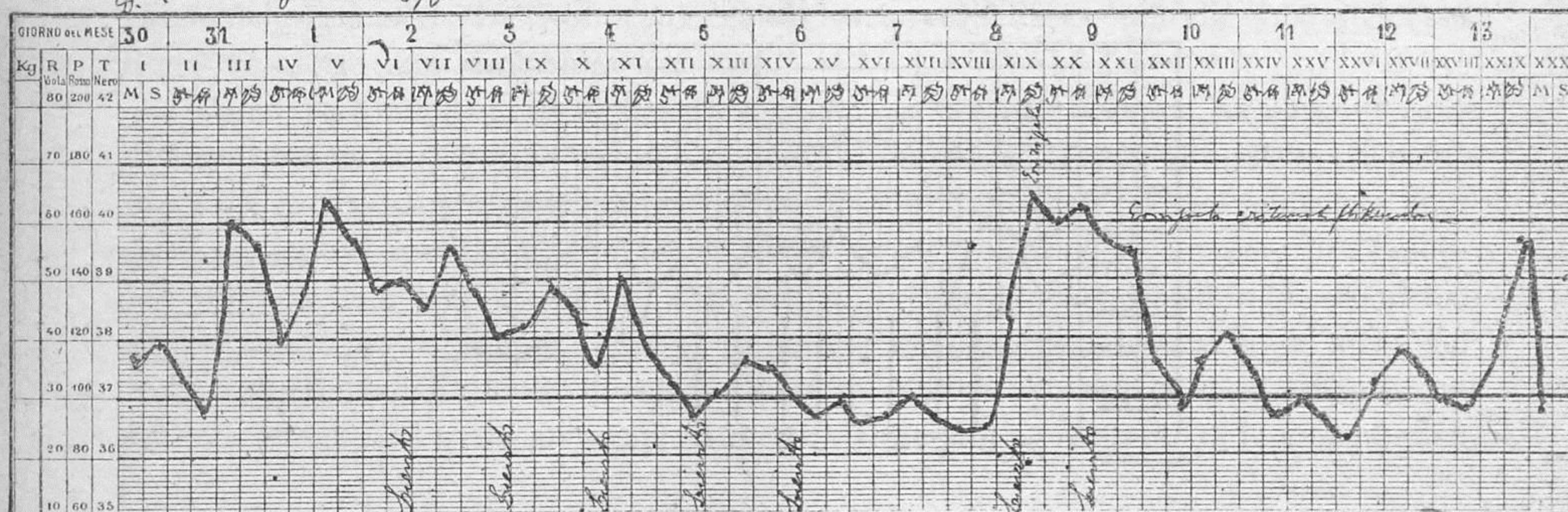
NAME A. M. Assumata age 3/8 DIAGNOSIS

ESITO

INGRESSO

USCITA

Mod 21



OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ.

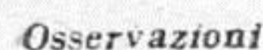
C. Maria

Riparlo

Letto N.

Età

Malattia



OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

Cognome e Nome

Riva, 19-

EIA

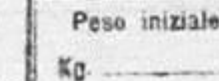


OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

Cognome e Nome

Riparlo

Eld 195



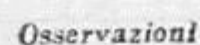
OSPEDALE DEL BAMBINO GESÙ

Cognome e Nome

Paola

Ripario

Letto

 $E: \Delta$ 

Le quattordici grafiche inserite in questa parte del lavoro rappresentano i tipi febbrili degli ammalati affetti da polmoniti innestatesi in bambini colpiti dalla pandemia influenzale ed insisto su questo concetto dell'innesto specie riferendomi ai dati anatomo patologici già pubblicati dal mio collega prof. Mancini.

Il Mancini divide le broncopulmoniti osservate da noi nella pandemia influenzale all'autopsia in vari tipi che corrispondono ad altrettanti caratteri clinici con curve febbrili proprie. Dobbiamo perciò distinguere :

1° *Forma nodulare a piccoli noduli* costituiti da focolai di bronchite e peribronchite influenzale disseminati a quasi tutto il parenchima polmonare, il quale per il suo caratteristico aspetto macroscopico ricorda la forma submiliare della tubercolosi polmonare ;

2° *Forma a grossi noduli* limitata o diffusa ai due polmoni ;

3° *Forma pseudolobare* ;

4° *Forma emorragica* di cui si distinguono due varietà : una a *piccoli noduli* disseminati a quasi tutto il parenchima polmonare (broncopulmonite punctata emorragica) l'altra a *grossi noduli* limitata o diffusa ai due polmoni ;

5° *Forma a tipo suppurativo* ;

6° *Forma accompagnata o seguita da pleurite, pericardite, endocardite.*

Sono innesti secondari sul terreno creato dall'agente dell'influenza pandemica.

Non debbo spendere molte parole per illustrare le grafiche che dimostrano come al succedersi delle iniezioni di lievito corrisponde un graduale abbassamento della temperatura ed una diminuzione dell'area febbrile giornaliera. Breve diventa il periodo delle alte temperature al quale seguono delle remissioni che si fanno sempre maggiori, poichè si trasforma il periodo di stato della malattia, in una curva febbrile di rapida lisi. Il decorso è notevolmente abbreviato e le condizioni generali dell'ammalato migliorano rapidamente. Debbo fare rimarcare che nei piccoli pazienti curati col lievito la risoluzione dei segni stetoscopici non va di pari passo con la caduta della curva febbrile ossia mentre la febbre è del tutto scomparsa persistono per alcuni giorni segni stetoscopici che indicano la lenta risoluzione del processo anatomico preceduta dalla pronta attenuazione della virulenza e dell'attività dei germi patogeni.

Particolarmente interessanti sono le grafiche 10 e 11. Nella prima ad una broncopulmonite influenzale seguì un grave attacco di erisipela eritemato flittenulare, rapidamente vinto con due iniezioni di 10 cmc. ciascuna di autolisato di lievito. Nella seconda (11) ad un processo broncopneumonico risoluto per crisi, ma che stetoscopicamente mostrava i segni della non avvenuta risoluzione anatomica, ne seguì un secondo che ebbe anch'esso, dopo tre giorni una risoluzione per crisi.

Come risulta dalle grafiche nella maggior parte dei malati curati, ad ogni iniezione di autolisato di lievito si ha un innalzamento della curva termica al quale corrisponde una crisi leucopenica seguita da leucocitosi. La durata dell'elevazione febbrile è maggiore nei malati apiretici che nei febbricitanti, talora la salita della temperatura è molto più rapida della defervescenza, tal'altra invece, avviene il contrario ed in questo ultimo caso si hanno profusi sudori. Nessuna preoccupazione debbono destare in noi nè i fenomeni febbrili nè quel corredo di sintomi che ad essi si accompagnano. Non esistono controindicazioni per l'antigeno terapia a mezzo del lievito; nè il timore di fenomeni anafi.

lattici deve impedirci dal seguire questa terapia in maniera intensiva poichè questi fenomeni, all'infuori dei fatti citati di reazione locale, sono eccezionali.

Konteschweller nella sua tesi sulla piretoterapia, impiegando le cellule del fermento del Kefir vanta nella cura del reumatismo blenorragico degli ottimi risultati ed i miei dati rispetto al fermento di birra collimano, per quanto riguarda il comportamento delle curve febbrili, con quanto egli ebbe ad osservare.

DEDUZIONI E CONCLUSIONI.

Il peptone del commercio, i sieri di cavallo, i fermenti, organizzati sono tre tipi differenti di antigeni che inoculati nell'organismo inducono una difesa paraspecifica utile a combattere le malattie infettive. Il modo di comportarsi di essi è identico, la sola differenza sta nell'intensità dei fenomeni che possono provocare: più violenti per il peptone e per il siero, meno violenti, più tardivi, più lenti per gli autolisati di lievito. Gli effetti finali sono eguali: tutti diminuiscono l'attività dei germi e stimolano i poteri di difesa dell'organismo eccitando la leucocitosi ed aumentando il valore e l'attività di difesa dei singoli leucociti. Prendendo globalmente i dati di osservazione trasportati dal laboratorio alla clinica, si osserva che i malati curati con questi eteroantigeni acquistano un notevole potere di difesa durante la malattia e tale fatto è reso evidente dalle modificazioni della curva febbrile, dal miglioramento dello stato generale, dal miglioramento delle condizioni cardiache e renali: l'organismo in una parola riceve con questi antigeni dei rinforzi contro l'infezione. La sua normale filassi fiaccata dall'invasione dei germi è ricostituita, si stabilisce uno stato catafilattico e si trasforma l'ecfilassi, determinata dall'infezione, in un graduale stato epifilattico.

Mentre per il siero e per il peptone noi abbiamo, per l'uno e per l'altro, una sindrome analoga anafilattica, per gli estratti di cellule saccaromicetiche non osserviamo fatto alcuno (all'infuori della reazione locale e di quella piretogenica) che c'induca in manifestazioni che possano destare dubbi e preoccupazioni su di un'eventuale azione dannosa da parte dell'antigeno lievito. Si tratta di una cura innocua che noi potremo adoperare con vantaggio in qualsiasi infezione batterica a fine di attivare e di aumentare i poteri catafilattici dell'organismo.

L'autolisato di lievito presenta sugli altri antigeni paraspecifici da me adoperati quello di avere in sé l'antigeno albuminoide e quello lipoidico, inoltre racchiude e libera quello carboidrato del quale non conosciamo l'azione ma che forse potrà anch'esso avere la sua importanza nella difesa dell'organismo contro l'infezione. Con le cellule saccaromicetiche non patogene, possiamo istituire una poliantigeno-terapia che troverà nell'organismo umano, colpito dall'infezione, un equilibrio di distribuzione a seconda della natura del germe infettante ed a seconda degli elementi che abbisognano di maggiori stimoli per innalzare i singoli poteri di difesa.

Il d'Amato (Sperimentale 1916) studiando l'azione dei nucleo proteidi batterici osserva che essi a dosi immunizzanti possano provocare nell'organismo un'attiva formazione di sostanze a potere opsonico specifico e che quindi fanno elevare notevolmente i valori dell'indice fagocitorio. *Mettendo in armonia questo fatto, scrive il d'Amato, con quelli già veri noti dal Frauchek, Rondoni Smitz, Signorelli Blell, Vannari in riguardo*

alle agglutinine, alle bacteriolisine, bisogna concludere che i nucleoproteidi batterici rappresentano un ottimo mezzo d'immunizzazione specifica, poichè contengono essi, nella loro complessa molecola i gruppi atomici a potere antigene per le agglutinine, gli ambocetori bacteriolitici, ecc., e per la sostanza a potere opsonico si debbono evidentemente ritenere capaci d'esaltare tutti i principali poteri di difesa dell'organismo.

In una rivista sintetica sulla *pyretoterapia* il Konteschweller passa in rassegna le sostanze piretogene atte a provocare con una brusca e transitoria elevazione di temperatura degli stadî brevi e ripetuti di attivazione della difesa dell'organismo contro l'infezione e le sue deduzioni si spingono a riunire in un'unica concezione, quella piretogenica, l'azione terapeutica di tutti i rimedi che inoculati determinano l'epifenomeno tangibile della febbre. Konteschweller sostiene, partendo da serie argomentazioni, che anche l'arsenobenzolo esplica la sua azione curativa nelle spirillosi per l'esaltazione della difesa organica a mezzo della febbre. Così l'azione della collobiasi di chinino è soltanto spiegabile per l'elevazione febbrile portata dall'introduzione in circolo di questo colloide, poichè la quantità d'alcaloide in esso contenuta è talmente piccola da non potersi considerare come mezzo di difesa diretto contro la malaria. E ciò che vale per l'arsenobenzolo e per il chinino (rimedi specifici) vale a maggior ragione per quelle sostanze non specifiche che difendono l'organismo provocando la febbre quali i metalli colloidali (instabili), il nucleinato di sodio, il latte e gli antigeni omologhi od eterogenei derivati da sostanze albuminoidi chimicamente ottenute o da sostanze albuminoidi derivate dai corpi dei batteri o dei fermenti.

Fra queste le più attive, le più innocue, le più facilmente dosabili sono gli antigeni del lievito di birra, o di altri saccaromiceti, adoperati o per via endovenosa o per via intramuscolare e che trovano la giusta indicazione in tutti quei casi in cui l'agente etiologico di un'infezione è noto ed in quelli in cui è sconosciuto.

In terapia non si erra mai adoperando rimedi che aumentino l'indice di resistenza ed i poteri di difesa dell'organismo: si erra sempre seguendo una cura sintomatica che porti all'impiego di rimedi che abbassino l'indice di difesa organica.

Una terapia sintomatica diretta contro la febbre in quelle malattie che non possiedono cure specifiche, fatta a mezzo di sostanze chimiche che diminuiscono la resistenza dell'organismo è da proscriversi, giacchè la risultante è un assurdo terapeutico che trae in inganno l'ammalato ed il medico. Certi farmaci sintomatici alterano spesso la normale difesa ed anzichè rappresentare un mezzo di cura medicamentosa nel senso benefico della parola sono soltanto sintomatici in apparenza e dannosi di fatto inquantochè diminuiscono, e molte volte neutralizzano, la normale filassi abbassando l'attività di difesa del siero e dei leucociti.

Questo lavoro è stato consegnato in Redazione nel novembre 1919; non si è potuto inserire prima per le difficoltà che attraversa la stampa scientifica e quella medica in specie.

BIBLIOGRAFIA.

- ADLER: «Wien. Med. Woch.», 1917.
- AUDAIN: *Les bases rationnelles de la medication leucogène* 1916.
- BETTINGER: «Münch. Med. Woch.», 1919, 30 gennaio.
- DOJEN: «*La mycolisine*», Archives du dr. Doyen. Paris.
- DECASTELLO E BRESSAU: «Deut. Med. Woch.», 1916.
- D'AMATO: «Lo Sperimntale», 1916.
- DE BACKER: *Ferments therap. dans les maladies aiguës et croniques*. Tr. internat. Congr. Med. 1913. London, 1914, sect. Therap., vol. 2, 347-354.
- DI CRISTINA: «Pediatria», 1916, n. 1.
- DZIEMBOWSKY: M. K. L., n. 45 - 1916.
- EDELMAN: *Milchbehandlung*, «Wien. Klin. Woch.», n. 16, 1917.
- FAGIUOLI: «Riforma Medica», XXXII, n. 14, 1916.
- FREDERIK GAY: «Ass. of A. Phys», 9, 1916.
- FRIEDLAENDER: «Wien. Klinik Woch.», n. 42, 1916.
- FLEISSINGER: «Journal des Pract», febbraio 1916.
- GRENET: «Presse Méd.», 1915 n. 50 pag; 410.
- GIBSON: «Philippine Journ Sc.», vol. VIII, pag. 475.
- KONTESCHWELLER: », Presse Méd. n. 45, 1919.
- HOLLER: «M. K. L.», n. 23-24, 1915.
- ICHIKAWA: «Mitteil. der med. Gesellsh. zu Tokio», vol. XXVIII, 1914.
- JAMES W. JOBLING: «The Arch. of inter. med.», vol. XIX, 15 giugno 1917.
- KONTESCHWELLER: : «Thèse de Paris», 1918.
- LUKSCH: «Wiener Klin. Wochen.», n. 26, 1915.
- LUITHLEN: «Ibidem.», n. 52.
- LUDKE: «Münch. Med. Woch.», 1915.
- MAUTE: : Presse Médic., giugno 1917.
- MAZZA: «Wien. Klin. Woch.», vol. XXVIII, 1915.
- MILLER: «The Journ. of Am. Med. Ass.», settembre 1917.
- MUNK: «Münch. Med. Woch.», agosto 1916.
- MICHEL E QUARELLI: «Rivista Critica di Clinica Medica», 1918, n. 5-6-7.
- NOWY E KRUIF: «Journ. of infect. Diseases», 1917.
- NOLF: «Amb. de l'Océan», n. 1, 1917.
- RANQUET SENEZ: «Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris», 27 luglio 1917.
- PETZETAKIS: «Bull. Soc. Biol.», n. 14, 1916.
- ROHONYI: «Zeits. für Klin. Med.», LXXXIII, 1 e 2.
- ROUSSY: *Aperçu hist. sur les fermentes*, ecc.

SCULLY: « The Journ. of the Am. Med. Assoc. », vol. LXIX, 1917.

SOAVE MARIO: « Chimica vegetale », 1916.

SAXL: « Wien. Klin. Woch. », 1916, n. 30-33. — « Wien. Med. Woch. », 1916, n. 3.

THALLER: « Wien. Kl. Woch. » 1917.

TIRELLI: « Medicina Nuova », 1917.

ULMANN: « Discussione alla K. K. Ges. der Aerzte Wien », 1916.

VAUBEL: « Münch. Med. Woch. », 1919.

WRIGHT: « Presse Méd. », 14 agosto 1919.

WARDEN: « Journ. of inf. Dis. », vol. XXIV, 1919.

II.

OSPEDALE MAGGIORE IN BOLOGNA

1^a Sezione medica, diretta dal Prof. G. DAGNINI

L'autoanafilassi a frigore nell'emoglobinuria parossistica

per il dott. FRANCESCO SCHIASSI, aiuto.

(Continuazione e fine; vedi fasc. 9).

III.

Come risulta da quanto ho esposto precedentemente soltanto con la prima prova produssi nella malata l'emoglobinuria. Il bagno fu iniziato alle 10,30, l'emolisi probabilmente era già avvenuta alle 11,25 e alle 12 si estrassero col catetere 10 cmc. di urina, nella quale l'acido salicilsolfonico dava una lieve opalescenza, che diminuiva con l'ebollizione. Nello stesso campione la ricerca chimica della sostanza colorante del sangue fu negativa.

Il mattino del giorno successivo apparve colorito itterico della pelle e delle congiuntive. I risultati degli esami dell'urina, praticati su campioni emessi spontaneamente o estratti col catetere nel giorno della prova e nei giorni successivi, sono riassunti nella seguente tabella. (Tabella N. 2).

Non ostante la prova fosse fatta limitando il bagno a una piccola parte del corpo (i piedi fino al malleolo) e con temperatura di poco inferiore a quella dell'ambiente (T. del bagno 13°-10° C.-T. ambiente 20° C.), l'accesso fu grave per l'oliguria che ne conseguì e che durò quasi una settimana, accompagnandosi a fenomeni uremici (nausea, vomito, diarrea, cefalea, aumento della pressione arteriosa).

TABELLA N. 2.

Data	Colore	Quantità cm ³	Sostanza colorante del sangue (reazione della fenoltaleina e del guaiaco)	Esame spettroscopico	Sostanze proteiche	Sedimento
(38)						
16.2.14	giallo	800	—	—	—	Rarissimi gl. rossi qual- che glob. bianco.
20.2.14	»	200	—	—	—	Nulla di notevole
23.2.14	»	500	—	—	—	id.
28.2.14	»	500	—	—	—	id.
2.3.14	»	100	—	—	—	id.
(Urina emessa dalle 4-10 ant.).						
2.3.14 (Dalle ore 10.30 alle 11.15 prova del bagno ore 11.25 emo- globinemia).						
2.3.14 ore 12 (estratta col catetere).	giallo	10	—	—	Con acido salicilsolfonico si ha una lieve opalescenza che diminuisce con l'ebollizione.	Nulla di notevole.
2.3.14 ore 12.15	rosa	8	Si	Strie ossiemo- globina.	Diluiz: — 1:6 urina + ac. salicilsol- fonico = intorbidamento intenso, che scompare con l'ebollizione, per ritornare col raffreddamento. La stessa reaz. si ottiene con ac. nitrico. Usando l'urina non diluita l'intorbidamento non scompare del tutto.	Cumuli di granuli rosso- gialli splendenti. Qual- che glob. bianco.
3.3.14	rosso scuro	16	Si	Strie dell'os- siemoglobi- na e della metemglo- bina.	Diluiz: — 1:6 urina + ac. salicilsol- fonico = intenso intorbidamento che con l'ebollizione diminuisce fino a divenire opalino, per riap- pare al raffreddamento. La stessa reaz. si ottiene coll'ac. nitrico.	Cumuli di granuli color giallo-rossicci splen- denti. Qualche glob. bianco. Rarissimi glo- buli rossi.
4.3.14	marron	19	Si	Viene assorbi- ta tutta la metà destra dello spet-	Come nell'urina del 3.3.14.	Cumuli di granuli giallo- rossastri pochi glob. bianchi.

5.3.14	malaga	15	Si	Come nell'esame precedente.	Rarissimi globuli rossi. Cumuli di granuli rosso-giallastri.
6.3.14	malaga scura	28	Si	Diluiz. 1:10 urina + ac. salicilsolfonico = intorbidamento; con l'ebollizione persiste una lievissima opalescenza, col raffreddamento si tramuta in intorbidamento.	Granuli di sostanza giallo-scura disposti ora a cumuli ora a forma di cilindri a contorni frastagliati. Rari globuli rossi e bianchi.
Comparsa delle mestruazioni		100 120 125 250 (parziale) 400			
7.3.14					
8.3.14					
9.3.14					
10.3.14					
11.3.14					
Cessano le mestruazioni					
12.3.14	giallo	1300	Si	Urina + ac. salicilsolfonico = notevole intorbidamento che con l'ebollizione si riduce ad una lievissima opalescenza, per ritornare col raffreddamento.	Qualche glob. rosso e bianco. Cumuli di granuli giallo-scuri, disposti qualche volta a guisa di cilindri a contorni frastagliati
13.3.14		2250	Si	id.	
14.3.14	giallo	2400	Col guaiaco si ha un accenno di reazione dopo 20 min.	Urina + ac. salicilsolfonico = lieve intorbidamento che scompare con l'ebollizione.	
15.3.14		2255			
16.3.14		2000 (determinazione del ferro con il metodo di Woltermgr. uno nella quantità totale).			
17.3.14	giallo	2300 (con lo stesso metodo: ferro mgr. 1,3),		Urina + ac. salicilsolfonico = opalescenza che scompare con l'ebollizione per ritornare col raffreddamento.	Rari glob. rossi e bianchi, granuli di pigmento disposti a cumuli e a cilindri.
24.3.14	giallo	2400			

L'esame chimico dell'urina e l'esame del sedimento indicano che l'alterazione funzionale del rene era ben diversa da quella delle comuni lesioni acute renali. L'albumina che si trova di solito nell'urina dei nefritici è la siero-albumina: la mia malata dopo la prova del bagno del 2 marzo per 15 giorni eliminò con l'urina una sostanza proteica che in qualche campione non era certo siero-albumina e negli altri campioni poteva essere costituita in piccola parte da siero-albumina e siero-globulina, per il resto era costituita da una sostanza proteica di una natura speciale. Il Franchini (12), con una serie di accurate ricerche sulle urine emesse durante l'accesso da ammalati di emoglobinuria parossistica, che presentavano allo spettroscopio le strie di assorbimento dell'ossiemoglobina e della metaemoglobina, aveva dimostrato intensamente positive tutte le reazioni che di solito si usano per svelare l'albumine, ma con questa particolarità, che se trattava l'urina a freddo con acido nitrico diluito o con acido salicililolfonico otteneva un abbondante precipitato, che si scioglieva quasi del tutto con l'ebollizione, per ripresentarsi col raffreddamento. Inoltre egli riuscì ad ottenere la sostanza proteica di tali urine in soluzione neutra priva di sali e visto che si comportava come quella sciolta nell'urina stessa, concludeva « che la sostanza che precipita a freddo con acido nitrico e che poi si scioglie a caldo e riprecipita raffreddando, pur avendo in comune con l'albumina tutte quelle reazioni che più generalmente si fanno per ricercarla, non è né l'albumina né la globulina del siero, bensì è nel caso speciale un corpo del gruppo, forse, degli istoni che si chiama globina e che è la parte proteica della molecola dell'emoglobina ». Ognuno vede la grande importanza di una simile constatazione, per le conseguenze che ne derivano riguardo la tanto dibattuta questione delle lesioni renali nell'emoglobinuria parossistica da freddo. Se la sostanza proteica eliminata è costituita quasi interamente dal prodotto albuminoideo (globina), che risulta dalla scomposizione della molecola emoglobinica, e se la sieroalbumina e sieroglobulina si riduce a quelle tracce rivelate dalla lieve opalescenza residua del precipitato dopo l'ebollizione, l'alterazione funzionale del rene deve aver ben poco di comune con quella delle malattie renali di altra eziologia.

Il primo campione di urina con sostanza proteica, estratto circa un'ora dopo il bagno, dimostrava chiaramente di contenere una proteina precipitabile a freddo con acido nitrico ed acido salicililolfonico; il precipitato si ridiscioglieva con l'ebollizione per riapparire con il raffreddamento. Tale sostanza proteica, che dava la reazione della globina, fu la prima ad apparire e l'ultima a scomparire dopo 15 giorni dall'accesso provocato nella malata. Quando l'urina era più scura e maggiore il contenuto emoglobinico, il precipitato ottenuto a freddo con l'acido nitrico e l'acido salicililolfonico non scompariva del tutto con l'ebollizione, pur usando l'accorgimento di diluire un po' l'urina per attenuare l'importanza dei molti sali ed avvicinarla così alle condizioni di una sostanza proteica sciolta in acqua distillata ed anche perchè la reazione era più evidente in una determinata concentrazione della sostanza proteica.

Per ciò che riguarda gli elementi del sedimento, nei molti esami fatti e riferiti nel quadro non furono mai riscontrati i comuni cilindri costituiti o da una sostanza omogenea o contenente in parte granuli o cellule epiteliali o globuli bianchi e globuli rossi o residui amorfi di tali elementi. Costante fu il reperto di granuli splendidi giallo-rosastri, disposti a cumuli o a forma di cilindri, a contorno frastagliato, per cui si deve

ammettere che tali granuli accumulatisi nei canalicoli renali ne assumessero lo stampo e venissero poi eliminati con la forma di cilindri e che la lesione renale, dopo la prova del bagno e la crisi emolitica, consistesse presumibilmente in una occlusione per opera di questi granuli della maggior parte dei canalicoli del rene, onde l'oliguria e i fenomeni uremici.

Quando l'urina conteneva soltanto tracce lievi di sostanza proteica, che dava le sopradescritte reazioni degli istoni, volli, con una ricerca indiretta, accertarmi se quella sostanza proteica fosse emoglobina vera e propria o soltanto il suo gruppo albuminoideo cioè la globina. Essendo negativa la prova chimica della sostanza colorante del sangue, nonchè la ricerca spettroscopica, cercai di determinare l'eliminazione del ferro con il metodo di Wolter nell'urina delle 24 ore. Due determinazioni fatte il 16 e il 17 marzo, cioè 15 giorni dopo la provocazione dell'accesso, mi dimostrarono una eliminazione quotidiana pressochè normale (il 16 mmgr. 1, il 17 mmgr. 1,3) essendo noto che l'eliminazione del ferro per le urine nelle 24 ore si aggira di solito intorno a mmgr. 1 (13). Per cui potrebbe darsi che l'emoglobina fosse già scissa in circolo nel suo emocromogeno, contenente ferro, e nella parte proteica, la globina, e che si trattasse perciò di una vera globinuria.

IV.

Queste mie ricerche furono compiute poco prima della guerra. Nel renderle note dopo cinque anni mi si offre la opportunità di riferire brevemente sulle condizioni attuali dell'inferma, che ho potuto rivedere. Uscì dall'ospedale nel giugno 1914, dopo una cura con frizioni di unguento cinereo. Da allora in poi ha sempre lavorato negli ospedali militari, dove era addetta a lavori di fatica, senza risentire alcun danno e senza avere accessi di emoglobinuria e nemmeno lievi accessi febbrili. L'unica sua preoccupazione in riguardo del male sofferto, consisteva nel coprirsene bene durante la stagione rigida. Il 26-8-19 ho ripetuto la prova di Donath e Landsteiner con il seguente risultato:

Siero	Globuli rossi (emulsione al 10 % in soluzione di Na. Cl. 8.50 %)	Condizioni dell'esperimento	Risultati
I. Tubo: siero e- moglobinurica.	Emazie emoglobi- nurica.	Raffreddamento in ghiaccio per 15' min. indi nella stu- fa a 37° C.	Emolisi completa dopo un'ora.
II. Id.	Id.	Stufa a 37° C.	Dopo 3 ore non si osserva emolisi.
III. Id.	Emazie normali(*)	Raffreddamento in ghiaccio per 15' min. indi stufa a 37° C.	Dopo 3 ore emolisi evidentissima, ma non completa. do- po 16 ore emolisi completa.
IV. Id.	Id.	Stufa a 37° C.	Dopo 3 ore non si osserva emolisi.
V. Tubo: siero normale.	Emazie emoglobi- nurica.	Raffreddamento in ghiaccio per 15' min. indi stufa a 37° C.	Id.
VI. Id.	Id.	Stufa a 37° C.	Id.

(*) Il siero e le emazie normali appartenevano al sangue estratto da una vena del braccio di un convalescente di reumatismo articolare acuto.

La sieroreazione di Wassermann, praticata sul siero estratto il 26-8-19 ha dato risultato positivo + + +.

Come appare dal quadro n. 3 l'ammalata presenta ancora l'emolisina, capace di sensibilizzare a freddo non solo le proprie emazie ma anche quelle di un soggetto normale. Nel processo emolitico però si rilevano differenze rispetto alle modalità osservate nelle prove di Donath e Landsteiner fatte nel 1914, e cioè: 1° che l'emolisi delle proprie emazie ora avviene in ritardo; 2° che l'emolisi delle emazie di un soggetto normale è parziale.

Se l'inferma non deve ritenersi guarita di quello stato morboso che alcuni anni or sono dava in lei manifestazioni così clamorose e la cui persistenza si può arguire dalla prova di Donath e Landsteiner, credo tuttavia debba essere sommamente grata al mercurio che le fu somministrato nel 1914 (30 frizioni con gr. 5 di unguento cinereo).

Widal e Rostaine (14), Glassner e Pick (15), Widal, Abrami e Brissaud (16) avevano tentato di difendere l'organismo degli emoglobinurici contro il freddo mediante la sieroterapia (siero di cavallo, siero dello stesso malato).

Widal e Rostaine, con iniezioni endovenose di siero di cavallo antisensibilizzatore, erano riusciti a proteggere i loro ammalati per quattro settimane; Widal, Abrami e Brissaud con l'autosieroterapia (ripetute iniezioni endovenose di dosi di siero estratto dal sangue del malato, lasciato coagulare alla temperatura del laboratorio e chiarificato con la centrifugazione) nel primo dei loro malati videro l'accesso tornare dopo tre mesi, nel secondo lo provocarono dopo un anno.

La mia emoglobinurica da cinque anni non ha avuto il più lieve accesso, pur essendosi sempre dedicata a lavori faticosi, laddove quando entrò in ospedale nel 1914 soffriva da due anni di accessi frequenti con emoglobinuria non solo nell'inverno, ma anche in autunno e in primavera, per cui ritengo che, se è opportuno tentare qualche volta la sieroterapia non ostante i risultati molto incerti fino ad ora ottenuti, si debba però sempre praticare nei malati di emoglobinuria parossistica da freddo una cura specifica antiluetica.

RIASSUNTO.

1. In un accesso completo di emoglobinuria parossistica provocato, durante l'azione del bagno si osservò una diminuzione notevole del tempo di coagulazione del sangue e una leucopenia transitoria di alto grado seguita, dopo alcune ore, da leucocitosi. In vari accessi incompleti la leucopenia fu costante.
2. Moderando l'azione del freddo si potevano provocare accessi incompleti (senza emoglobinuria) dei quali sintomi principali erano la diminuzione dei globuli bianchi, la nausea, la febbre.
3. Nella stessa giornata non si riuscì mai a provocare due accessi, non ostante la presenza costante dell'emolisina e del complemento, perchè il primo esperimento (seguito dall'accesso) produceva una desensibilizzazione all'azione del freddo e perciò nella serie dei fenomeni anafilattici, oltre a quelli considerati dal Micheli (febbre, nausea, dolori) e dagli autori francesi (leucopenia, variazione del potere coagulante del sangue), si deve annoverare anche il fenomeno della desensibilizzazione all'azione dell'antigene (freddo).
4. La lesione acuta renale, nell'attacco seguito da emoglobinuria, doveva ritenersi rappresentata, nel caso speciale, da una occlusione dei canalicoli del rene per opera di detriti granulosi, che, probabilmente, non erano altro se non prodotti dell'emoglobina e la sostanza proteica eliminata era costituita, quasi in totalità, dal componente albuminoideo dell'emoglobina, cioè dalla globina.
5. L'inferma, sottoposta esclusivamente ad una cura specifica antiluetica, dopo 5 anni non ha ancora avuto recidive degli accessi di emoglobinuria.

Dr. F. SCHIASSI.

BIBLIOGRAFIA.

1. A. MURRI. *Della emoglobinuria da freddo*. Scritti Medici, Vol. II. — *Emoglobinuria e Sifilide*. Ibid.
2. VIOLA. *Ricerche ematologiche in un caso di emoglobinuria parossistica da freddo*. « Policlino », Sezione Medica, 1895.
3. DONATH u. LANDSTEINER. « Zeitschrift f. Klin. Med. », Bd. 58.
4. WIDAL et ROSTAINE. *Insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sang des hémoglobinuriques*. Soc. Biologie, 1905.
5. WIDAL, ABRAMI, BRISAUD. *Recherches sur l'hémoglobinurie paroxystique à frigore; études du processus hemolytiques in vitro*. Comptes rendus de la Soc. de Biol., séances des 22 nov. e 20 dec. 1913.
6. *Lavori dei congressi di medicina interna*. XX Congresso, Roma 1911, pag. 371.
7. A. BIEDL et R. KRAUS. *Die experimentelle Analyse der anapkylahtischen Vergiftung*. « Handbuch der Techn. u. Meth. der Immunitätsforsch. Fischer », 1911.
8. WIDAL, ABRAMI, BRISAUD. *L'autoanaphylaxie. Son rôle dans l'hémoglobinurie paroxystique. Conception physique de l'anaphylaxie*. « Sem. Méd. », N. 52, 24 dic. 1913.
9. LOEWENTHAL. *Ueber eine einfache Methode zur Bestimmung der Gerinnungszeit des Blutes*. « Deut. Med. Woch. », 1914, N. 15.
10. H. H. DALE. *The Anaphylactic Reaction of Plain Muscle in the Guinea Pig*. « Il Pharmacol. exper. Ther. », 4, 1912.
11. W. M. BAYLISS. *Principles of General Physiology*. London, 1915.
12. F. FRANCHINI. *Intorno ad alcune proprietà dell'urina di tre emoglobinurici*. « Bull. delle Scienze Mediche di Bologna », Anno 84, Serie 9^a, Vol 1^o, 1913.
13. L. LICHTWITZ. « Klinische Chemie », p. 215, Berlino, 1918.
14. WIDAL et ROSTAINE. *Sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique*. « Sem. Méd. », 1905, p. 127.
15. K. GLASSNER u. E. PICK. *Serotherapeutische Beobachtungen bei paroxysmaler Hämoglobinurie*. « Zeitsch. f. experim. Pathol. u. Therapie », 1911, Bd. IX.

Diritti di proprietà riservati. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

PONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Il Policlinico fa parte dell'associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve sunto o le conclusioni scritte dall'autore.

SOMMARIO:

- I. **Tommaso Pontano.** - *Intradermo- e sottocutaneoreazione con liquido cistico nelle echinococchi umane.* — II. **Lodovico Datta.** - *Emoglobinuria parossistica da freddo e sua terapia.* — III. **Antonio Gasbarrini** - *Esperimenti di vaccinoterapia per via respiratoria.* — IV. **Francesco Curatolo.** - *Sulle sostanze dell'urina che spiegano azioni di vitamine.*

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

Intradermo- e sottocutaneoreazione con liquido cistico nelle echinococchi umane

per il prof. FRANCESCO PONTANO aiuto di clinica, docente di patologia.

Valore antigene del liquido cistico ed allergia anafilattica.

L'indagine clinica ha rinunciato alla pratica della puntura esplorativa, un tempo ausilio prezioso e decisivo nella diagnostica delle cisti idatidee. I pericoli legati alla puntura esplorativa sono stati, nella loro importanza e nel loro vero significato, messi in luce dalla casistica clinica e dall'esperimento.

La letteratura medica è ricca di episodi drammatici, descritti in occasione di punture esplorative in malati con cisti idatidee: classici i casi resi noti dallo Chauffard, tra i quali uno seguito da morte. Nella sindrome clinica improvvisa che segue alla puntura esplorativa i fatti più costanti sono rappresentati da esantemi cutanei accompagnati da prurito, da dolori artralgi, da malessere profondo, talora da convulsioni cui può seguire il collasso, il coma. La sindrome improvvisamente insorge e rapidamente cessa.

La interpretazione del complesso morboso ha fondamento nell'analisi dei sintomi, nei risultati delle indagini sperimentali.

Per il modo d'insorgenza e per il decorso, per il predominio di fatti vascolari e nervosi improvvisi, determinati da minime quantità di liquido cistico, penetrato nel circolo, era facile escludere come causa la tossicità del

liquido cistico stesso. Infatti negli animali (Drago, Gherardini, Laroche e Boidin) il liquido cistico anche in grandi quantità si dimostrò sprovvisto di tossicità.

L'analogia clinica dei fatti osservati con lo *shock* anafilattico spinse alla riproduzione sperimentale del fenomeno negli animali, previamente sensibilizzati col liquido cistico stesso.

Le esperienze non ebbero risultato concorde: Chauffard, Laroche e Boidin con particolari accorgimenti (liquido cistico umano concentrato, sensibilizzazione per via intraperitoneale, iniezione della dose scatenante per via sottodurale) riuscirono a provocare fenomeni anafilattici, resi dimostrativi da controlli ripetutamente negativi. Ma altri sperimentatori ottennero alcuni risultati dubbiosi (Graetz), altri negativi, altri risultati incostanti (Puntoni).

L'indagine sperimentale quindi non dava appoggio sufficiente all'interpretazione di fenomeno anafilattico: il liquido cistico aveva un incostante comportamento come antigene, utile a sensibilizzare l'animale da esperimento.

Maggiore costanza invece esso mostrava nel determinare in circolo la formazione di speciali sostanze capaci di fissare il complemento.

Sostanze fissatrici del complemento furono dimostrate da Ghedini, da Weinberg, ecc.; sostanze fissatrici furono sperimentalmente provocate in animali con iniezioni di liquido cistico (Rossello).

In tesi generale si può dire che i quadri clinici degli incidenti provocati dalla puntura esplorativa hanno la figura di fenomeni anafilattici; che sperimentalmente non è ancora definitivamente provato il potere antigene nei riguardi dell'anafilassi del liquido cistico; che invece è nettamente affermato dalla clinica e dall'esperimento quello di provocare la formazione di sostanze fissatrici del complemento.

Allo scopo di valutare il potere antigene del liquido cistico nel determinare uno stato allergico e delle modificazioni umorali, noi abbiamo esperimentato sull'uomo. Il nostro tentativo è giustificato dalla innocuità delle iniezioni di liquido cistico.

In un soggetto affetto da morbo di Little, con organi sani, radiosopicamente controllati, l'esame del sangue dà il 2% di eosinofili, la reazione di Ghedini-Weinberg è negativa, l'introduzione sotto cute di 1 cc. di liquido cistico e rispettivamente di 0.50 nel derma non provocano reazione locale. Si assoggetta il paziente a ripetute inoculazioni di liquido cistico di montone ed umano sterile limpidissimo, di fresco estratto.

Le inoculazioni sono eseguite:

il 5 maggio, un cc. per via sottocutanea;

l'8, un cc. id. id.;

l'11, un cc. id. id.;

il 12, un cc. id. id.;

il 22, cinque cc. id. id.

L'ultima inoculazione di 5 cc. provoca notevole reazione locale con infiltrazione del sottocutaneo, che dura due giorni.

Saggiata l'intradermoreazione con 0.50 di liquido cistico il giorno 5 si ha

la produzione nel luogo di innesto di un grosso ponfo, circondato da un alone rosso. Nelle ore successive la cute è infiltrata, non si solleva in pliche per un tratto di 4-5 cm. di diametro, il malato ha leggero senso di tensione locale, non ha dolore.

L'iniezione sottocutanea di un cc. di liquido cistico non provoca fatti infiltrativi, ma solo una zona intensamente arrossata, della cute soprastante.

Il giorno stesso con sangue prelevato si esegue la reazione di Ghedini-Weinberg, che dà risultato positivo completo.

Ripetutamente eseguiti i saggi della reattività locale, si trovano sempre eguali risultati.

L'unico esperimento finora da me eseguito dimostra in maniera netta che, con l'introduzione di liquido cistico nell'uomo indenne da echinococchi, si possono provocare sia la produzione di sostanze fissatrici del complemento, sia conferire ai tessuti (particolarmente alla cute) proprietà allergiche anafilattiche.

Intradermoreazione di Casoni.

Il pericolo determinato dalla puntura esplorativa fece rinunciare a questo mezzo d'indagine, ma permise di chiarire la natura del fenomeno (anafilattico) e spinse a ricercare a scopo diagnostico l'eventuale esistenza di allergie dei tessuti.

Troisier, Boidin e Laroche nel 1910 tentarono per i primi la via intradermica. In tre malati di echinococchi e in due soggetti indenni essi inocularono una goccia di liquido idatideo umano, filtrato e riscaldato con riscaldamento frazionato per due volte a 56°, nel derma.

In tre malati la reazione fu negativa, successivamente in un quarto malato Boidin e Laroche trovarono reazione positiva ma non ne descrissero i caratteri.

Tentativi analoghi furono quasi nello stesso tempo condotti da Puntoni (febbraio 1910). Egli saggiò la cuti- e l'oftalmoreazione, ma ebbe risultati negativi.

Tentativi isolati, tali restarono fino al 1912, quando furono ripresi dal Casoni nella clinica di Sassari; questi fu guidato specialmente dal fatto che i tessuti cutanei si dimostravano nello scoppio dei fenomeni anafilattici, la sede di spiccata reazione (urticaria, esantemi).

Le sue prime prove per ottenere una cutireazione alla v. Pirquet rimasero negative. Risultati netti invece poté ottenere l'A. per mezzo della iniezione intradermica di liquido cistico; con siringa di Pravaz, Casoni inietta nello spessore del derma dell'avambraccio mezzo cc. di liquido idatideo, asetticamente raccolto e previamente filtrato tre o quattro volte, attraverso filtri spessi, con aggiunta di acido fenico al 0.25 %. Il liquido cistico deve essere fresco o conservato in ghiacciaia per un periodo non superiore ai 20-30 giorni. Come controllo si serve di soluzione fisiologica al 0.80 %, che inietta con la medesima tecnica nell'altro braccio. Se la reazione è positiva, in uno spazio di tempo che va dalle tre alle dodici ore, compare una chiazza eritematosa di

forma rotondeggiante, od ovalare, della grandezza che va da uno scudo al palmo di una grossa mano. All'eritema si accompagna sempre una più o meno peratura ma duratura infiltrazione edematosa, che rende il derma teso; la temperatura locale aumenta, non manca mai senso di prurito.

L'eritema dura uno o due giorni, l'infiltrazione edematosa fino a due-quattro giorni, quindi regredisce e scompare dal quarto all'ottavo giorno. Non si hanno fenomeni generali. Nei controlli sullo stesso soggetto con soluzione fisiologica la reazione è negativa; nei malati indenni da echinococchi, l'intradermoreazione con liquido cistico o non dà nessuna reazione, oppure provoca un piccolo e circoscritto eritema e in qualche malato una infiltrazione del derma, che scompare in giornata.

L'esperienza del Casoni verte su 8 casi di echinococchi e su 17 malati per malattie svariate. Degli 8 malati di echinococchi 7 diedero intradermoreazione positiva, uno negativa. I 17 indenni diedero o reazione negativa o fatti locali che l'A. considerò come negativi per l'intensità scarsa e per la durata effimera.

In base a tale esperienza l'A. conclude:

1° Una intradermoreazione positiva autorizza a stabilire con grande probabilità diagnosi di idatidosi nell'uomo, essa è raramente negativa se esiste idatidosi.

2° Il liquido di cisti idatidea bovina viva si presta benissimo a questo scopo.

3° Si può ritenere positiva una reazione quando nel punto di innesto si abbia una chiazza eritematosa accompagnata da una infiltrazione edematosa del derma di una discreta intensità e della estensione di uno scudo, quando tali fatti siano di una certa durata (per l'eritema non meno di 24 ore, per l'infiltrazione edematosa non meno di 48 ore), e vadano gradatamente e lentamente regredendo, fino a scomparire del tutto, in un periodo di tempo che va dai 4 agli 8 giorni, quando i fatti reattivi siano accompagnati da prurito e da aumento della temperatura locale.

4° Le reazioni deboli e fugaci non sono attendibili e vanno ascritte soltanto all'azione irritante del cloruro di sodio contenuto nel liquido idatideo.

Le esperienze e le conclusioni del Casoni hanno una importanza biologica e pratica notevole: con esse è dimostrato uno stato allergico quasi costante nei tessuti dei malati di echinococchi; lo stato allergico per la sua costanza e per la sua nettezza è utilizzabile per la diagnosi specifica di echinococchi. La tecnica è semplice e alla portata di tutti.

Altri contributi sul valore dell'intradermoreazione.

Le esperienze del Casoni sono rimaste sconosciute ai più; quando nel 1918 ho ripreso l'argomento insieme con la dottoressa Bucci, che ne fece argomento per la tesi di laurea (luglio 1919), nessun nuovo contributo era comparso nella letteratura medica italiana e straniera. I primi risultati ottenuti (ottobre 1919) erano l'oggetto di una mia comunicazione al Congresso di medicina interna di Trieste. Lo studio è stato continuato fino ad oggi.

Dal dicembre 1919 al maggio 1920 tre nuovi contributi si sono aggiunti al lavoro primo del Casoni. Il primo è del Gasbarrini e riguarda 12 casi di cisti da echinococco con 11 risultati positivi ed uno negativo.

Il secondo è del prof. Testi e del dott. Zoli dai quali fu praticata la reazione in «una trentina di casi» con risultati sempre positivi, ad eccezione di uno. Il terzo è del dott. Luridana con 6 casi, di cui 4 nettamente positivi, uno leggermente positivo ed uno negativo. La tecnica seguita dagli AA. è stata la stessa del Casoni, le stesse le dosi usate, il liquido cistico fresco e conservato in ghiacciaia per breve tempo con aggiunta di acido fenico e di cloriformio.

Contributo personale.

Le mie ricerche sono state eseguite su 34 casi di idatidosi e su 95 soggetti indenni. Esse riguardano:

1° la specificità della intradermoreazione e studiano le reazioni non specifiche e le dosi utili per provocare le une e le altre;

2° l'utilizzazione della via sottocutanea per provocare una sottocutaneoreazione a scopo diagnostico;

3° portano infine un contributo al valore clinico delle due prove in confronto con la reazione di Ghedini-Weinberg e con la presenza della eosinofilia.

Intradermoreazione con liquido cistico in soggetti indenni da idatidosi.

È noto che ordinari antigeni, capaci di determinare reazioni nei malati, possono provocare reazioni simili anche nei sani, se si elevi la dose. Perché la reazione sia considerata come specifica, è necessario che la stessa dose, utile per la reazione nei malati, resti inefficace nei soggetti indenni. A tale concetto di immundiagnosi non sfugge il liquido cistico.

Il Casoni stesso aveva notato reazioni effimere con 0.50 cc. di liquido cistico in malati di altre malattie; per evitare errori di interpretazione egli aveva creduto opportuno stabilire limiti di estensione e di durata della reazione specifica. Ma, per quanto netta la limitazione, è evidente il lato debole ed artificioso dell'espedito, quando si pensi alla variabilità del modo di reagire dei malati, quando si pensi che gli indenni eccezionalmente possono presentare reazioni più vivaci e prolungate dell'effimera, e che i malati stessi possono reagire alcuni con reazione netta e decisa, altri con reazione effimera o torpida.

Per ovviare a tali difficoltà ho iniziato uno studio su soggetti indenni, variando la dose del liquido inoculato, sì da fissare i limiti stretti, entro i quali sono contenute le dosi incapaci di dare comunque reazione nei soggetti senza idatidosi. Se le stesse dosi si fossero dimostrate capaci di provocare reazione nei malati di idatidosi, si poteva parlare di una dose veramente specifica e tener conto anche delle reazioni incomplete, quale indice dell'infezione specifica, o delle reazioni precoci nette, se pur effimere.

Dopo i primi tentativi nei malati di echinococcosi, avendo riconosciuto che il liquido cistico, *di fresco estratto, senza trattamento alcuno*, è il più adatto per provocare l'intradermoreazione, di esso mi sono servito per le esperienze sui soggetti indenni.

Ho saggiato dosi variabili da 0.10 cmc. ad 1 cmc. Per le reazioni ottenute, ho creduto necessario doverne distinguere due specie: una reazione che ho denominato *precoca* ed una *reazione tardiva*.

La reazione precoca può sorgere dopo pochi minuti, dopo mezz'ora, dopo un'ora. Nel punto di inoculazione si solleva una grossa papula o un ponfo urticato di colorito roseo, circondato da un piccolo alone pallido e da un largo alone arrossato, che si perde con margine sfumato nei tessuti sani circostanti. Dura qualche ora e può scomparire, oppure aumentare di diametro, di volume, associarsi ad una infiltrazione del derma; può infine la reazione precoca dopo tre o quattro ore scomparire, ed essere seguita subito dopo da quella che si può chiamare reazione tardiva.

La *reazione tardiva* è più netta e più duratura. Consiste in una zona di arrossamento e d'infiltrazione più evidente nel punto centrale d'innesto, di un diametro da 5 a 6 cm., infiltrazione che non permette di sollevare il derma in piccole pliche, scarsamente dolente, talora pruriginosa. Nei sani non si determina mai una grave reazione con tumefazione della parte, quale si può osservare in alcuni malati di echinococcosi.

Così considerata l'intradermoreazione nei suoi possibili risultati nei soggetti indenni, riassumo le ricerche nella tav. I.

TAVOLA I.

Totale casi esaminati N. 95.

Con 1 cmc. N. 8,

Con 0.50 cmc. » 27,

Con 0.30 cmc. » 11,

Con 0.20 cmc. » 44,

Con 0.10 cmc. » 5.

Con 1 cmc. di liquido cistico *positive* precoci 5, tardive 4;

negative id. 3, id. 4.

Con 0.50 cmc. di liquido cistico *positive* precoci 7, tardive 1;

negative id. 20, id. 26.

Con 0.30 cmc. di liquido cistico *positive* precoci 0, tardive 0;

negative id. 11, id. 11.

Con 0.20 cmc. di liquido cistico *positive* precoci 0, tardive 0;

negative id. 44, id. 44.

Con 0.10 cmc. di liquido cistico *positive* precoci 0, tardive 0;

negative id. 5, id. 5.

Dalla tavola I risulta che adoperando 1 cmc. di liquido cistico, fresco, per via intradermica, si hanno su 8 soggetti, 5 reazioni precoci positive e

3 negative, 4 reazioni tardive positive e 4 negative. *La dose di 1 cmc. è dunque non utilizzabile per la reazione nei malati di echinococchi, poichè essa provoca fenomeni reattivi locali anche nei soggetti indenni.*

La dose di 0.50 cmc., sperimentata su 27 soggetti indenni ha dato reazione precoce positiva in 7, negativa in 20, reazione tardiva nettamente positiva in 1 caso, negativa in 26 casi.

La dose di 0.50 è quella preferita dal Casoni per l'intradermoreazione specifica; poichè con essa però si possono ottenere reazioni non specifiche, e al Casoni non era sfuggito il fatto: l'A. aveva stabilito di non tener conto alcuno delle reazioni poco intense e fugaci. Noi pensiamo che non è giustificato dai fatti tale modo di interpretare le reazioni locali, *dacchè abbiamo veduto in qualche malato di echinococchi la reazione netta essere solo precoce, o la tardiva essere non intensa e poco duratura.* Con 0.10, con 0.20, con 0.30 di liquido cistico abbiamo sperimentato rispettivamente su 5, su 44, su 11 soggetti indenni da idatidosi: in tutti è mancata qualsiasi reazione, sia precoce che tardiva.

Abbiamo concluso che una dose di liquido cistico fresco da 0.10 a 0.30 è inefficace, introdotta nel derma, a provocare qualsiasi reazione aspecifica nei soggetti non malati di echinococchi.

Sottocutaneoreazione in soggetti indenni da idatidosi.

Il liquido cistico è stato saggiato per via sottocutanea alla dose di 1 cmc. in 40 soggetti indenni e non ha mai provocato reazioni. Dosi superiori ad 1 cmc. possono provocare lieve eritema e dolore locale: bisogna giungere a 5 cmc. per provocare talora, ma raramente, infiltrazione modica del sottocutaneo.

Intradermo- e sottocutaneoreazione nei soggetti affetti da idatidosi.

I primi tentativi sono stati da noi fatti con la dose di 0.50 consigliata dal Casoni. Abbiamo successivamente potuto notare, così come avevamo osservato negli indenni, che anche nei malati di echinococchi la reazione locale poteva avere manifestazioni diverse per tempo di insorgenza e per intensità se si seguiva il soggetto inoculato nelle varie ore che seguivano all'inoculazione.

Abbiamo così potuto distinguere una *reazione precoce* ed una *tardiva*. La prima consiste in una grossa papula o in un ponfo urticato, circondato da un vasto alone di colorito rosso, sfumato al contorno, che compare dopo 10, 15, 30 minuti. La seconda consiste invece in una infiltrazione notevole del derma e talora del sottocutaneo, con cute tesa, lucida, arrossata, leggermente dolente talora, pruriginosa (è questa la reazione del Casoni). In alcuni casi la *reazione precoce*, come io preferisco chiamarla, costituisce tutta la reazione e dura per due-tre-quattro ore. Sono questi casi eccezionali.

In altri casi, anche essi rari, questa *reazione precoce* scompare dopo una-due ore, poi sul punto stesso di innesto compare la *reazione tardiva* dopo cinque-sei ore.

Infine, più frequentemente, *dalla reazione precoce alla tardiva si passa gradualmente.*

In un certo numero di casi la *reazione precoce può mancare* e solo *dopo tre-quattro ore compare la tardiva.*

La reazione precoce, ottenuta con dosi di 0.50 nei malati di echinococchi, non fu dapprincipio da noi tenuta in conto di reazione diagnostica, poichè era comune con tale dose in un certo numero di soggetti indenni, ma il nostro apprezzamento dovette mutare quando essa costituì l'unica reazione di alcuni dei malati di idatidosi. Evidentemente bisognava regolare dosi e tecnica sì da evitare le reazioni aspecifiche, ma da potere utilizzare anche le eventuali reazioni incomplete dei malati di idatidosi.

In tutti i fenomeni reattivi organici, l'individuo non risponde con la stessa intensità allo stimolo antigeno; ma per potere utilizzare le reazioni modiche, incomplete, effimere, è necessario che la dose adoperata, pur essendo capace di determinare costantemente o in alte percentuali reazioni specifiche nei malati, non determini affatto reazioni aspecifiche nei soggetti indenni.

Se a determinate dosi, le minime, il soggetto indenne non reagisce mai, e il malato di echinococchi reagisce sempre o quasi sempre, risulta il valore diagnostico della reazione, che potrà essere indicata od apprezzata come specifica anche nei gradi modici.

Abbiamo trovato che quasi tutti i malati di echinococchi reagiscono anche a dosi minime di 0.10 (per tali saggi noi abbiamo adoperata una siringa Lieberg della totale capacità di 1/10 di cmc.), però con tale dose minima la reazione non è sempre abbastanza evidente e duratura. Negli stessi soggetti con dosi di 0.20-0.30 la reazione era più manifesta e più duratura, ma in alcuni soggetti anche con dosi di 0.20-0.30 la reazione è modica e tale si mantiene anche elevando la dose a 0.50. Tali risultati dimostrano che la sensibilità al liquido cistico è variabile nei malati di idatidosi per grado, e che la dose, di 0.30 cmc., la quale evita le reazioni aspecifiche, è però sempre sufficiente a provocare una netta reazione nei malati della specifica infezione.

Nella tavola II riporto i dati riguardanti le reazioni eseguite:

TAVOLA II.

Cognome e Nome	Diagnosi	Intradermo- reazione	Sottocutaneo- reazione	Ghedini Weinberg	Eosino- fili	Annota- zioni
1. Ang. Angelo . . .	Cisti supp. polmone dest.	Positiva	Positiva	Negativa	3 %	Operata
2. Lat. Al. ssio . . .	Id.	Id.	Id.	Positiva	0 %	Id.
3. Di Gir. Primo . . .	Cisti non supp. polmone sin.	Id. solo la precoce	Id.	Id.	3 %	Id.
4. Bas. Ulisse . . .	Cisti fegato	Id.	Id.	Negativa	35 %	Id.
5. Pac. Jole	Cisti polmon.	Positiva	—	Positiva	—	Id.
6. Di Ros. Giuseppe	Cisti fegato	Id.	—	—	—	Id.
7. Ros. Olga	Id.	Id.	—	Positiva	—	Id.
8. Match. Torquato.	Id.	Id.	—	Id.	—	Id.
9. Am. Antonio . . .	Cisti polmon.	Id.	—	Id.	—	Id.
10. An. Vincenzo . .	Id. fegato e polmone	Id.	—	Negativa	0 %	Id.
11. Rap. Romolo . . .	Cisti supp. fegato	Negativa	—	Id.	—	Id.
12. Pac. Giuse pe . .	Id.	Positiva	—	Positiva	—	Id.
13. Pal. Francesco . .	Cisti non supp. fegato	Id.	Positiva	Devia siero	—	Id.
14. Col. Bernardo . .	Cisti rene	Id.	Id.	—	—	Id.
15. Sal. Ettore	Cisti fegato	Id.	Id.	Positiva	—	Id.
16. Ven. Giovanni . .	Id.	Id.	Negativa	Id.	6 %	Id.
17. Tes. Pietro	Cisti supp. polm. destro	Negativa	Id.	—	—	Id.
18. Pel. Jole	Cisti supp.	Id.	Id.	Negativa	—	Id.
19. Pav. Augusto . .	Cisti polmone sinistro	Positiva	—	—	—	Id.
20. Fior. Benedetto .	Cisti polmone destro	Id.	—	—	—	Id.
21. Bal. Gonz.	Cisti periren.	Id.	—	Devia siero	—	Id.
22. Di B. Maria . . .	Cisti fegato	Id.	—	Negativa	—	Id.
23. Luc. Angela . . .	Cisti milza	Id.	—	—	—	Id.
24. Cit. Giulio	Cisti fegato	Negativa	—	Negativa	—	Id.
25. Pugl. Luigia . . .	Id.	Positiva	—	Positiva	—	Id.
26. Tocci Benedetto .	Id.	Id.	—	Id.	—	Id.
27. Ros. Giacomo . .	Id.	Id.	—	Negativa	—	Id.
28. Ros. Velia	Cisti polmon.	Id.	—	Id.	5 %	Contr.ra- diologia Punt.espl.
29. Min. Vincenzo . .	Id.	Negativa	Negativa	Id.	2 %	
30. Bisc. Nicola . . .	Cisti fegato	—	—	—	5 %	Operata
31. Fer. Nazzareno. .	Cisti supp. fegato	—	—	Positiva	—	Id.
32. Fior. Maria . . .	Cisti fegato	—	—	—	16 %	Id.
33. Sant. Pietro . . .	Id.	Positiva	Positiva	Positiva	—	Id.
34. Sim. Maria	Cisti supp. fegato	Id.	—	Negativa	—	Id.

Su 34 casi di cisti da echinococco (di cui 32 con controllo operatorio, 1 col controllo della puntura esplorativa ed 1 col solo controllo radiologico), in 31 è stata eseguita l'intradermoreazione, in 26 la reazione è risultata positiva, in 5 negativa.

Le 26 reazioni positive appartengono a 23 cisti non suppurate e a 3 suppurate, le 5 reazioni negative appartengono 1 a cisti non suppurata e 4 a cisti suppurate. Le cifre sono eloquenti: *se la cisti da echinococco non è suppurata, l'intradermoreazione è positiva, solo eccezionalmente è negativa; se la cisti è suppurata, l'intradermoreazione è negativa in alta percentuale.*

Sottocutaneoreazione nei malati di idatidosi.

Se si inocula nel sottocutaneo di malati di idatidosi 1/2-1 cmc. di liquido cistico, si assiste all'insorgenza di fenomeni reattivi locali, sempre netti, qualche volta imponenti. Abbiamo preferito sempre o la regione esterna della coscia o il sottocutaneo della parete dell'addome, abbiamo inoculato contemporaneamente 1 cmc. di soluzione fisiologica nell'altra coscia per controllo.

Non abbiamo mai osservato reazione locale precoce, mai reazione generale. I primi segni compaiono sempre dopo parecchie ore (6-8-12). La cute intorno al punto di inoculazione diviene rossa, quasi eresipelacea, talora marezzata per una superficie piuttosto ampia, da uno scudo alla palma di una mano (talora invade tutta la superficie anteriore della coscia). Essa è più calda, leggermente dolente alla pressione. Quando la reazione è intensa, la zona arrossata si presenta tumefatta. Il sottocutaneo diviene infiltrato: la pelle si può sollevare in pliche, le quali sono spesse (da due a tre cmc. col compasso di spessore), a differenza della cute della zona simmetrica, inoculata con soluzione fisiologica (1/2 cm. di spessore). La tumefazione e l'arrossamento durano a lungo fino a tre o quattro giorni. Qualche malato accusa dolore, qualcuno perfino difficoltà nella deambulazione; in un malato la tumefazione assunse dopo 12 ore le apparenze di un flemmone, che regredì rapidamente dopo 2 giorni senza trattamento alcuno.

Il sottocutaneo, così come la cute, mostra una sensibilità particolare per le introduzioni di liquido cistico, nei malati di echinococcosi, a differenza dei soggetti indenni, che non danno reazione alcuna per uguali dosi di antigene. In casi rari, quando si pratica l'iniezione di liquido cistico nel sottocutaneo di malati di idatidosi, si ha, oltre alla reazione sottocutanea, quale abbiamo ora descritta, *una reazione cutanea nel punto d'innesto*, sotto forma di una papula, rossa, ben sollevata sulla zona arrossata ed infiltrata. A somiglianza di quanto è stato osservato per la tubercolina (Hamburger), questa reazione dermica nel punto d'innesto si può chiamare *reazione di deposito* o *reazione nel punto d'innesto*.

La reazione del sottocutaneo alla introduzione di liquido cistico ho denominato *sottocutaneoreazione*. Essa ha valore clinico quale risulta dalle nostre

ricerche: di 12 sottocutaneoreazioni in malati di idatidosi, in 8 la reazione è stata nettamente positiva, in uno di media intensità, in tre negativa.

Nei tre casi negativi, due avevano una cisti suppurata, uno aveva una cisti non suppurata del polmone; la intradermoreazione era in essi anche negativa.

Da tali risultati si vede in generale un parallelismo di comportamento tra le due reazioni, solo eccezionalmente vi è dissociazione di intensità.

Sintomi generali. — La pratica dell'intradermo- e della sottocutaneoreazione non dà luogo a sintomi generali, nè ad apprezzabili fatti locali sull'organo colpito dell'infestione. Nei nostri ripetuti tentativi non abbiamo mai osservato elevazioni di temperatura, fatti vasomotori, fenomeni a carico dell'apparato gastroenterico.

In un solo caso abbiamo assistito a particolari manifestazioni, che è utile descrivere e analizzare.

Si trattava di un malato di cisti di echinococco del lobo superiore destro polmonare, nel quale si riusciva a provocare facilmente anche con dosi minime imponenti manifestazioni locali. Nel timore di fatti anafilattici, durante l'atto operativo, fu iniziata una serie di inoculazioni di dosi progressive di liquido cistico. Ad ogni introduzione di liquido si aveva una reazione locale. Dopo due mesi di trattamento, le reazioni sembravano essere meno intense. Le iniezioni erano state praticate sulla regione esterna della coscia, sulle pareti addominali, nelle regioni sottoclaveari.

Sulle braccia e sugli avambracci erano stati eseguiti saggi numerosi di intradermoreazioni. Dopo tre mesi di tale terapia a scopo antianafilattico si notò che ad ogni nuova inoculazione si producevano, oltre ad una delle abituali reazioni locali, una *riaccensione* di fatti iperemici ed infiltrativi (eritema, papule) nei punti che erano stati la sede delle precedenti inoculazioni.

La reazione a distanza insorgeva dopo qualche ora dalla nuova inoculazione e per lo più assumeva l'aspetto di papule pruriginose della grandezza di un pisello, esattamente localizzate nel punto d'innesto delle precedenti inoculazioni. Anche nei punti in cui era stata eseguita la intradermoreazione si potevano notare, meno spiccati, i fatti descritti.

Fu esclusa la possibilità di una coincidenza o di una riaccensione spontanea di fatti allergici, col ripetere a lunghe scadenze la prova.

L'interpretazione più verosimile del fenomeno è che le precedenti inoculazioni abbiano lasciato una peculiare allergia istiogena locale per la quale era stimolo sufficiente la minima dose di antigene portato in circolo con l'inoculazione sottocutanea.

Se tale intensa e squisita sensibilizzazione artificiale di determinate zone cutanee, artificialmente provocata, si costituisce lentamente e naturalmente e si estende a tutta la cute, si trova, in embrione nell'esperienza, riprodotta l'insorgenza d'orticaria che segue a rotture della cisti, ad atti operativi, a punture esplorative.

Persistenza della allergia cutanea.

Già Casoni aveva trovato che la possibilità di provocare una reazione intradermica si mantiene per lungo tempo anche quando l'atto operativo aveva eliminato la cisti di echinococco. In alcuni dei suoi casi si trattava di cisti già operata: in uno la reazione fu positiva dopo un mese, in altri due casi dopo 6 mesi dall'atto operativo.

Recentemente Testi e Zoli riferiscono che nelle loro mani la intradermoreazione è riuscita positiva anche dopo 8 anni dall'atto operativo, ma Gasbarini trova invece la reazione negativa in tre casi: in uno dopo l'atto chirurgico, in uno dopo 1 mese, in altro dopo 4 mesi dall'atto chirurgico.

Noi abbiamo avuto occasione di ripetere l'intradermoreazione dopo l'atto operativo, dopo qualche settimana, dopo 2 mesi, dopo 4 mesi, e l'abbiamo trovata positiva.

Nei casi da noi saggiati (8 prove su 4 casi) l'esame completo dei malati, e l'ispezione radiologica degli organi esplorabili rendevano verosimile il concetto che nessun'altra cisti fosse nell'organismo del soggetto in esperimento.

La concordia di quasi tutti i ricercatori (Casoni, Testi e Zoli, i nostri reperti) induce a pensare che *lo stato allergico anafilattico dei tessuti possa mantenersi attivo per lungo tempo*. La durata di questa allergia residuale, quando è scomparso l'antigeno provocatore, è difficile a stabilire. Noi non possiamo tener in conto di una sicura dimostrazione l'unico caso di Testi e Zoli, in cui la sensibilità durava dopo 8 anni dall'operazione, fino a che una ulteriore esperienza non ci illumini. Se l'esperienza proverà che tali casi sono eccezionali, si potrà pensare che, in forma latente, possa esistere un'altra cisti. Certo un periodo così lungo è in contrasto con l'esperienza della persistenza di altri segni immunitari, quando l'antigeno è scomparso dall'organismo; ma è in accordo con quanto si conosce sulle allergie seriche, che possono persistere anni (3 anni e più).

Tentativi di anafilassi. — Partendo dal concetto che l'intradermoreazione e la sottocutaneoreazione fossero l'indice della esagerata reattività individuale, sulla quale posa l'insorgenza dei gravi fenomeni anafilattici, noi abbiamo tentato di anafilassare i soggetti con allergia anafilattica istigena.

Abbiamo proceduto alla inoculazione di consecutive e progressive dosi di liquido cistico, con variabili periodi di tregua tra un'iniezione e la successiva.

I nostri tentativi non sono stati coronati da successo: in qualche caso, in cui dopo una serie di inoculazioni, ci era sembrato di vedere diminuite le manifestazioni locali, successive prove ci hanno dimostrato che il fenomeno era dovuto all'età del liquido adoperato, conservato in frigo per 15-20 giorni.

Dobbiamo però notare che, tranne in uno, negli altri casi operati nessun fenomeno anafilattico si verificò dopo l'atto operativo, sia in quelli nei quali era stato praticato il tentativo di anafilassi, sia negli altri. Nell'unico caso con imponente orticaria, che seguì all'atto operativo, associata ad elevazione della temperatura, la intradermoreazione era stata solo precoce, la sottocutaneoreazione imponente; non era stato trattato con inoculazioni successive di liquido cistico.

Eosinofilia e reazione di Ghedini-Weinberg.

In alcuni dei nostri casi, prima di seguire la prova sottocutanea e la intradermica, fu ricercata la eosinofilia e praticata la reazione di deviazione del complemento.

Eosinofilia (superiore al 3 %).

Casi esaminati N. 10 con eosinofilia in 4 casi;

senza eosinofilia in 6 casi.

In due casi la cisti era suppurata e l'eosinofilia mancava, in 8 casi la cisti non era suppurata e l'eosinofilia era presente in 4 casi, in 4 negativa.

Reazioni di Ghedini-Weinberg.

Casi esaminati 25:

Risultati positivi 13 (di cui 2 incompleti);

Risultati negativi 10;

Risposte impossibili 2 (deviazione del siero).

Su 18 casi con cisti non suppurate: 7 positive, 2 con deviazione del siero. 9 negative; su 7 suppurate: 4 positive e 3 negative.

In due casi con sottocutaneoreazione positiva intensamente fu ricercata l'eosinofilia locale in confronto con l'eosinofilia del circolo. In tutti e due i casi si riscontrò una netta differenza rispettivamente da 3-5 % a 10-13 %. Esisteva, cioè, una netta eosinofilia locale provocata.

CONSIDERAZIONI.

Ho finora riportato il risultato delle nostre ricerche, le quali si prestano ad utili considerazioni, sia dal punto di vista biologico, che dal punto di vista pratico.

Valore antigene del liquido cistico. — Sperimentando sull'uomo, a noi è riuscito di sensibilizzare un giovane soggetto con successive inoculazioni di liquido cistico, di fresco estratto, che non aveva subito manipolazione alcuna. Non abbiamo potuto provocare fenomeni generali, ma siamo riusciti a conferire una netta sensibilità ai tessuti cutanei e a determinare modificazioni nel siero, nel quale si sono formate sostanze fissatrici del complemento. La tanto discussa proprietà antigena del liquido cistico è così dimostrata, se pure non è così spiegato il meccanismo di produzione delle grandi sindromi anafilattiche nelle echinococcosi umane.

Intradermo- e sottocutaneoreazione. — Il liquido cistico, come molti altri antigeni noti, provoca reazioni locali sia nei sani, che nei malati di echinococcosi; in queste reazioni però si può stabilire una zona limitante, variando opportunamente le dosi (da 0.30 a 0.60), in cui le dosi sono sufficienti a determinare vivaci reazioni nei malati, reazioni appena accennate nei sani. Il liquido idatideo si comporta cioè come gli antigeni adoperati nelle ricerche mediche, per provocare reazioni specifiche diagnostiche; per queste l'ideale è

di raggiungere, con quantità piccole di antigene, le provocazioni di intense reazioni, con quelle quantità cioè che sono inefficaci nei soggetti indenni.

Dalle nostre ricerche risulta che la dose utile per provocare una reazione specifica negli ammalati da echinococcosi è quella di 0.20-0.30.

La *reazione intradermica* va distinta in *precoce* e *tardiva*: può mancare una delle due, d'ordinario la seconda è la continuazione della prima. Anche il sottocutaneo, in alta percentuale dei casi, reagisce in maniera particolare all'introduzione del liquido cistico. Abbiamo minutamente descritto le reazioni. La nostra convinzione, in base ad una esperienza ormai larga, è che la *intradermoreazione* e la *sottocutaneoreazione* sono reazioni specifiche di grande valore clinico: contenute nei limiti da noi illustrati, esse sono negative nei sani, positive nei malati di idatidosi. La percentuale delle reazioni positive nella idatidosi è altissima; essa raggiunge l'84 % nella cifra globale, e il 95 % nei malati con cisti non suppurate.

E d'altra parte l'idatidosi umana è malattia che offre sindromi caratteristiche, sì che la positività della reazione biologica rappresenta il più delle volte il suggello al sospetto clinico; noi non scopriamo più un terreno e non restiamo in sospeso circa la natura di lesioni, come può talora avvenire nelle affezioni sospette di tubercolosi e di sifilide, per mezzo della cutireazione e della reazione di Wassermann: una intradermo- e una sottocutaneoreazione positiva possono essere un rivelatore esatto della natura di una tumefazione, clinicamente sospetta come cisti di echinococco.

Le reazioni in molti casi clinici possono prendere il posto della puntura esplorativa.

In un numero esiguo di casi con cisti non suppurate manca la reazione cutanea (nel 4,3 % dei nostri casi). Ragioni diverse possono essere invocate per spiegare l'eccezionale comportamento di questi malati: uno stato anafilattico, la morte della cisti, la scarsa reattività dell'organismo malato, l'impermeabilità della parete cistica. In base alla nostra esperienza, possiamo escludere alcune di queste ipotesi. Lo stato anafilattico invocato dal Casani si trova in contrasto coi fatti clinici e con indagini sperimentali; in cisti di echinococco, da lungo tempo esistenti, non si determina d'ordinario uno stato anafilattico, a malgrado dello scambio persistente tra cisti ed organismo; dopo la rottura della cisti non si determina lo stato anafilattico, ma persistono per lungo tempo capacità reattive rivelabili con l'intradermo- e la sottocutaneoreazione; così dopo l'atto operativo, a malgrado delle inevitabili immissioni talora massive di liquido nell'organismo; in soggetti con intradermoreazione e sottocutaneoreazione positive l'introduzione di dosi vaccinanti alla Besredka e l'introduzione di dosi massive non porta all'anafilassi; infine, come a noi è capitato di vedere, la reazione negativa talora si trasforma in positiva dopo l'atto operativo, che apre comunicazioni sicure tra contenuto cistico e tessuti. Per tali ragioni è da rifiutare l'ipotesi di uno stato anafilattico a base della reazione negativa.

Nè la morte della cisti, con perdita da parte del liquido cistico delle proprietà antigene, è ragione accettabile; basta un certo periodo di persistenza della cisti nell'organismo per determinare fenomeni allergici anafilattici istogeni, che si mantengono a lungo anche quando viene a mancare lo stimolo dell'antigene. Prescindendo da tale considerazione, poichè l'esperienza non ha ancora fissato limiti di tempo, ricordo uno dei miei casi nel quale l'intradermo- e la sottocutaneoreazione furono negative, la puntura esplorativa diede esito a liquido cistico limpido, che noi abbiamo adoperato per provocare le reazioni cutanee in malati di idatidosi e lo abbiamo trovato perfettamente attivo.

Non abbiamo elementi decisivi per un giudizio sulla scarsa reattività di un organismo: in casi eccezionali forse essa potrà entrare in giuoco, ma in altri casi in cui poteri reattivi sorgono spiccati dopo l'atto operativo, l'ipotesi è da rifiutare.

Tale evenienza è invece in favore del concetto che lo stato particolare della membrana impedisca la sensibilità dell'organismo. Ad essa, per ragioni locali infiammatorie pericistiche, può mancare la permeabilità utile allo scambio tra cisti ed organismo. Nel nostro caso si trattava di una cisti della base del polmone sinistro, non suppurata, in un malato che per 6 mesi aveva avuto insistenti emottisi. La puntura esplorativa rivelò una parete dura che si attraversava con difficoltà con l'ago. Eguale reperto in un caso operatoramente controllato del Luridana: una cisti di echinococco del fegato presentava pareti robuste ed ispessite. Noi pensiamo che nei casi rari, nei quali a cisti non suppurata corrisponde una reazione negativa, la impermeabilità della membrana ha impedito la produzione dello stato allergico.

Nelle cisti suppurate la reazione è frequentemente negativa: su 7 casi di nostra osservazione, in 4 la reazione, più volte e con diversi liquidi ripetuta, è stata negativa. Con tutta verosimiglianza, se la suppurazione della cisti si produce precocemente, l'organismo non ha il tempo di essere sensibilizzato; ma non sempre questa è l'unica ragione del fenomeno.

In qualche caso, prima che la suppurazione s'iniziasse, la cisti aveva raggiunto un volume considerevole, ed allora non si comprende come basti qualche mese per fare scomparire quelle reazioni, che nelle cisti non suppurate persistono fin qualche anno. Bisogna mettere in bilancio tutti i danni e tutti i mutamenti che l'organismo subisce, in conseguenza del fenomeno suppurativo, per trovare la spiegazione della desensibilizzazione.

I processi febbrili di origine batterica, come gli stati di depauperamento organico, non raramente agiscono in senso depressivo, in tutte le reazioni d'ordine immunitario, con un meccanismo a noi ignoto, ma con regolarità che permette di trovare analogie nella tubercolosi, nella sifilide, ecc.

Il problema non può essere però deciso, che iniziando e proseguendo esperienze, in condizioni opportune: per esse sono spinta l'analisi clinica e le analogie sperimentali.

A malgrado però di queste condizioni eccezionali (impermeabilità della membrana, suppurazione della cisti), l'intradermoreazione nelle cisti non sup-

purate per la percentuale altissima di risultati positivi (95 %) mantiene il suo significato biologico ed il suo alto valore clinico.

La *sottocutaneoreazione*, da noi per i primi saggiata nei malati di cisti da echinococco, dimostra che, seppure in grado meno spiccato, anche il tessuto sottocutaneo ha attività allergiche utilizzabili in clinica a scopo diagnostico. Nella nostra esperienza, ancora limitata, la reazione si è mostrata parallela ed ugualmente sensibile come l'intradermoreazione. Per ragioni non chiare in casi eccezionali vi è stata dissociazione nell'intensità.

Facile è la tecnica per entrambe le reazioni, ma di una semplicità inarrivabile e di non dubbia interpretazione è la sottocutaneoreazione, che consiste in una comune iniezione sottocutanea per la quale basta una comune siringa con un comune ago. Alla sottocutaneoreazione si possono riferire tutte le considerazioni d'ordine biologico e clinico dette per la intradermoreazione.

Il liquido cistico che noi possiamo consigliare è il liquido freschissimo: esso non dovrebbe oltrepassare una settimana di conservazione, comunque sia conservato.

La *reazione del Casoni* e la *Sottocutaneoreazione* devono trionfalmente entrare nel novero dei mezzi più squisiti diagnostici nella pratica medica. Fondamenti per tale considerazione sono la *costanza dei risultati* e la *facilità di tecnica*. Quest'ultima è vantaggio non indifferente sugli altri mezzi diagnostici. Se in confronto si vuole stabilire fra i tre mezzi diagnostici, al di fuori della praticità, della difficoltà di tecnica, dei mezzi di laboratorio necessari, non può cadere dubbio sulla scelta, in base ai nostri risultati. Prendendo in esame le cifre globali, senza tener conto della suppurazione della cisti, noi troviamo le seguenti percentuali:

POSITIVITÀ

Intradermoreazione 84 %.

Sottocutaneoreazione 66 %.

Ghedini-Weinberg 50 %.

Eosinofilia 40 %.

L'*eosinofilia* è all'ultimo posto per la percentuale di risultati positivi. È da notare che noi abbiamo considerato anche le modiche eosinofilie (4-6 %), altrimenti la percentuale è di molto inferiore (20 %). Ma bisogna anche notare che molte malattie assai comuni, come l'elmintiasi, malattie da protozoi, malattie cutanee ed alcune malattie che possono considerarsi un terreno organico, come l'asma, la febbre da fieno, ecc., presentano modiche e talora intense eosinofilie, per togliere gran parte del valore finora attribuito alla eosinofilia come mezzo utile di diagnosi.

Nettamente specifica è invece la *reazione di Ghedini-Weinberg*: nelle nostre ricerche una sola volta essa è stata positiva in un caso di ipernefroma; senza che indagini ulteriori fossero capaci di rivelare una echinococcosi, la reazione fu ripetutamente positiva. Tale caso rimane però isolato nella nostra esperienza.

La suppurazione della cisti è ragione di negatività frequente anche per la reazione di Ghedini-Weinberg, come risulta dalla nostra tav. II.

Nelle esperienze da noi istituite per sensibilizzare un soggetto con liquido cistico, anche la reazione di fissazione del complemento è divenuta positiva: il fatto era stato già in precedenza sperimentalmente provato ed io non insisterò sull'argomento.

CONCLUSIONI.

1. Il liquido idatideo ha valore antigenuo per l'organismo umano: si può sperimentalmente sensibilizzare un soggetto indenne e conferire al siero proprietà fissatrici del complemento con successive inoculazioni di liquido idatideo.

2. L'inoculazione intradermica e sottocutanea di liquido cistico di fresco estratto provoca reazioni locali (*intradermoreazione del Casoni e sottocutaneo-reazione*) nei malati di idatidosi. Rara è la *reazione d'innesto o di deposito*.

3. Le dosi utili per la reazione specifica sono da 0.20 a 0.30 per l'intradermoreazione, di 1 cc. per la sottocutaneoreazione.

4. Le reazioni cutanee sono in altissime percentuali positive nei malati di idatidosi con cisti non suppurate. Nelle cisti suppurate la percentuale delle reazioni positive è bassa.

5. Le reazioni cutanee, specifiche quanto la Reazione di Ghedini-Weinberg, sono più squisito e semplice mezzo diagnostico.

6. I tentativi per conferire uno stato di anafilassi a malati di idatidosi per mezzo di iniezioni vaccianti non sono stati finora coronati da successo.

BIBLIOGRAFIA.

- CHAUFFARD, LAROCHE e BOLDIN. Comptes Rendus Société Biologique, novembre 1909.
ROSSELLO. Presse Médicale, n. 63, pag. 561, 1909.
BOLDIN e LAROCHE. Presse Médicale, n. 36, pag. 329, 1910.
PUNTONI. Bollettino Scienze Mediche. Bologna, maggio 1910.
CASONI. Folia Clinica, Chimica e Micrologica, vol. IV, fasc. III, pag. 5, 1912.
GASBARRINI. Policlinico, Sezione medica, fasc. XII, 1919.
LURIDANA. Policlinico, Sezione pratica, fasc. 18, 1920.
TESTI e ZOLI. Rivista Critica di Clinica medica, n. 51, 1919.

II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DIMOSTRATIVA
E DI CLINICA MEDICA PROPEDEUTICA DI TORINO
diretto dal prof. A. CECONI

Emoglobinuria parossistica da freddo e sua terapia.

Dott. LODOVICO DATTA, docente in patologia medica.

Il capitolo delle emoglobinurie, massime nei riguardi dello studio delle origini, delle cause, delle modalità dei vari processi morbosi, estrinsecantesi nel sintomo predominante dell'emissione della sostanza colorante del sangue colle urine, è lungi dall'esser chiuso. Non è chiuso neanche per la forma di emoglobinuria tra le altre relativamente meno rara, l'emoglobinuria parossistica a frigore, per quanto le reazioni di Donath e Landsteiner e di Wassermann abbiano portato alla sua patogenesi ed alla sua eziologia argomenti che possono sembrare conclusivi. Invero, anche oggi, a dieci anni di distanza, una osservazione di Silvagni (1) non ha perso intero il suo valore: il meccanismo della dissoluzione del sangue non è tutto il problema, nè basta il rapporto tra sifilide ed emoglobinuria a dirci esaurientemente perchè insorga l'emoglobinuria da freddo, anche quando si voglia considerare come un accesso di autoanafilassi. E neanche dove l'emolisi avvenga è stabilito in modo assolutamente pacifico; due teorie che limitano, l'una la parte del rene a quella di semplice filtro, l'altra che attribuisce all'elemento renale un'azione attiva sulla genesi dell'accesso, hanno sempre, separatamente, i loro sostenitori, per quanto la teoria renale, che per lungo tempo ha dominato da sola il problema, abbia perduto non poco terreno di fronte alla dottrina intravasale.

Casi di emoglobinuria parossistica a frigore non sono frequenti, nè lo studio ne è sempre facile per la durata talvolta breve degli accessi e perchè la provocazione sperimentale dei medesimi non è consentita che entro i limiti del *non nocere* e perchè non è sempre possibile e agevole seguire gli infermi nel lungo tempo attraverso il quale la malattia si svolge.

Per questo credo non del tutto vano aggiungere alla documentazione clinica della malattia tre casi di emoglobinuria parossistica a frigore accolti nell'ultimo decennio nella Clinica propedeutica di Torino, studiati in vari momenti con speciale considerazione a questo o quel quesito in discussione e riesaminati ad intervalli e per molti anni; casi seguiti con molto amore dal prof. Ceconi, alla cui benevolenza mi è grato rivolgere le più vive azioni di grazie.

(1) SILVAGNI. *Relazione al XX Congresso di Medicina Interna*, 1911.

I.

Borgese Pietro, d'anni 49, panettiere, celibe. Entra in Clinica il 10 gennaio 1911. Nulla nel gentilizio. Blenorragia a 19 anni. Sifilide a 33 anni curata una sola volta con 10 iniezioni di calomelano e 80 gr. di KI. Pleurite essudativa a 38 anni.

Bevitore, fumatore, mastica tabacco.

Da circa tre anni l'ammalato ha notato che ad intervalli l'orina si fa scarsa ed assume colorito caffè scuro, insorgono contemporaneamente dolori diffusi a tutta la regione addominale. Dopo qualche giorno l'orina ritorna limpida e di colore normale: gli intervalli di benessere sono più brevi d'inverno; le urine diventano intensamente scure dopo l'abuso di alcool; restano invece più a lungo chiare nei periodi di astinenza. Negli ultimi mesi, col freddo, gli accessi si sono fatti frequenti, l'ammalato si sente debole, ha vertigini, cardiopalmo, dispnea. Non ha mai notato febbre. L'ultima emissione di urine intensamente scure è incominciata due giorni prima del suo ingresso in Clinica.

Individuo di costituzione scheletrica normale. Masse muscolari valide. Pannicolo adiposo scarso. Cute e mucose pallide. Ghiandole linfatiche, sopraclaveari, inguinali, epitrocleari palpabili. Pupille uguali, miotiche, non reagiscono alla luce, reagiscono all'accomodamento.

Torace: si espande poco alla base destra posteriormente. Margine polmonare posteriore destro fisso. Respiro vescicolare.

Cuore: normale.

Fegato, milza: in limiti normali.

Addome: trattabile, timpanico.

Riflessi tendinei e cutanei: normali.

Orine (esaminate subito all'ingresso in Clinica e nei giorni successivi). — Quantità: da 1800 a 2000 cc. Colorito paglierino. Reaz. acida. Tracce di albumina.

Urobolina: reazione positiva. Sangue, indacano assenti.

Esame del sangue (12 gennaio, ore 17). — Emometria 40, Gl. R. 2,010,000, Gl. B. 6400. Val. gl. 1. Lieve anisocitosi, poichilocitosi. Polinucleati neutrofili 74 %. Linfociti 23 %. Grand. mon. e form. di pas. 2 %. Eosin. 1 %.

Reazione di Wasserman + +.

Nessuna modificazione delle urine facendo trattenere a lungo al paziente le mani in acqua e ghiaccio, o somministrando alcoolici, persiste urobilinuria. — Leggere elevazioni termiche.

Il giorno 24 esce a passeggio per un paio d'ore, abusa di alcool. Mentre è fuori viene colto da brividi, vomito, vertigini. Rientra con rialzo termico a 40°.

Un'ora dopo dolore alla regione della vescica urinaria, emissione di urine rosso-vinose, limpide. Albumina +. Reazione di Heller +. Nel sedimento cilindri granulosi, cellule del bacinetto, scarsissimi globuli rossi, numerose ombre. All'esame spettroscopico due striscie nere tra il giallo ed il verde. Milza in limiti. Il giorno dopo abbondante erpete labiale.

Esame del sangue (24 gennaio). — Emometria 45-50. Gl. R. 3,110,000, Gl. B. 16,500. Lieve anisocitosi. Polinucleati neutrof. 56.2 %. Linfociti 39 %. Gr. mon. e for. di p. 2.4 %. Eosin. 1.8 %. Nei giorni seguenti scompare la reazione di Heller dalle urine. Permane intensa per qualche giorno urobilinuria, successivamente tracce di albumina. Cilindri granulosi. Scarsi leucociti.

Esame del sangue (5 febbraio). — Emometria 50. Gl. R. 3,440,000. Gl. B. 14,600. Polinuc. neut. 66 %. Linfociti 28 %. Gr. mon. e for. di p. 1.6 %. Eosin. 4.4 %.

(10 febbraio). — Aumento notevole dell'albumina urinaria, che permane a tasso elevato nei giorni successivi. Nessun disturbo soggettivo. L'esame del sangue indica invece notevole anemizzazione.

(12 febbraio). — Emometria 30. Gl. R. 2,820,000. Gl. B. 6,400. V. G. 0.5. Anisocitosi - poichilocitosi.

Polinuc. neutrof. 68 %. Linfocit. 26 %. Grand. m. e for. di p. 4.5 %. Eosin. 1.5 %.

12 (pomeriggio). — Passeggiata - nessun disturbo soggettivo ma rialzo termico. Albuminuria.

(24 febbraio). — Passeggiata - ingestione di alcool. Brivido. Rialzo termico 38°.6. Albumina abbondante.

Ricerche serologiche. — Furono praticate su sangue prelevato il mattino del 24 gennaio 1911 appena terminato l'accesso di emoglobinuria iniziato la sera innanzi, il 4 febbraio 1911, ore 10, quando il paziente da 11 giorni non aveva più avuto accessi completi, l'11 febbraio 1911, quando da 18 giorni non aveva avuto accessi completi, il 23 febbraio 1911, non avendo avuto accessi completi da 30 giorni.

(25 gennaio 1911). — Prova di Donath-Landsteiner leggermente positiva e soltanto adoperando forti dosi di siero.

Nel siero del paziente, sul finire dell'accesso, esisteva in quantità assai piccola la sostanza ad azione emolitica, perchè il suo effetto era assai lieve anche con dosi di siero relativamente grandi 0.20-0.30 cc. L'azione di questa emolisina era uguale sia usando gl. R. del paziente come quelli di vari altri ammalati. L'emolisina agiva soltanto se la miscela siero + gl. R. era tenuta a 0° e poi successivamente portata in stufa a 37°, nessun effetto tenendo soltanto la miscela a 37°. L'effetto emolitico era ottenuto senza l'aggiunta di altro siero, erano quindi presenti tanto ambocettore emolitico, quanto complemento.

(4 febbraio). — La prova di Donath-Landsteiner era positiva soltanto con l'aggiunta di complemento.

(11 febbraio). — Prova di Donath-Landst. incerta senza aggiunta di complemento: più evidente coll'aggiunta di siero umano; lisi completa coll'aggiunta di siero di cavia.

(23 febbraio). — Stesso reperto.

Terapia. — 3 iniez. endovenose di Salvarsan ben tollerate.

L'a. esce il 25 febbraio 1911 sentendosi bene.

Reazione di Wassermann + ±.

All'azione del freddo, che in questo, come nella grandissima maggioranza dei casi, rappresenta il momento occasionale più direttamente rilevabile, s'aggiunge quella dell'alcool. L'abuso di esso, come in altri soggetti lo strapazzo fisico, le forti emozioni, gli eccessi venerei, sembra influenzare nel malato nostro, forse con meccanismo vasomotorio, lo scoppiar dell'accesso. Il quale insorge spiccatamente con un senso di peso doloroso alla regione ipogastrica, con febbre ed erpete; scompare ad accesso finito, con discreta rapidità, l'emoglobina dalle urine, ma persistono a lungo tracce più o meno notevoli di urobilina; mentre l'albuminuria che accompagna e segue la crisi emoglobinurica, senza tendenza a scomparire del tutto anche a distanza dell'accesso, tradisce essersi già stabilite lesioni renali, confermate dai cilindri granulosi e dai leucociti rilevabili all'esame del sedimento.

Nel sangue le note di spiccata anemia, nella formula leucocitaria quasi sempre una linfocitosi relativa, in dipendenza forse dell'infezione sifilitica non ben curata, infezione che anamnesi e reazione di Wassermann mettono nettamente in evidenza. Eosinofilia in generale scarsa in aumento fino al 4.4 % in un contagio a distanza da accessi; eosinofilia dopo l'accesso è stata osservata in un caso di Benjamin (1).

Varie volte l'a. ha presentato fenomeni che si possono considerare come esponenti di accessi rudimentali; si tratta una volta di un notevole accentuarsi

(1) Citato da CIVALLERI: *Le emoglobinurie*, 1916 (letteratura).

dell'albuminuria e soltanto di albuminuria, che permane elevata per parecchi giorni, che non è accompagnata da disturbi soggettivi, ma che è seguita dall'abbassarsi del contenuto emoglobinico e del numero dei gl. R. e dei gl. B., da diminuzione della percentuale degli eosinofili in confronto al conteggio antecedente; altra volta da rialzo febbrile dopo l'abuso di alcool, con reazione dell'albumina più spiccata, con aumento lieve della pressione sanguigna, brivido, per quanto l'a. dica di sentirsi bene. Questi accessi lievi o frammentarii possono sfuggire all'osservatore superficiale, spesso non sono notati neanche dall'ammalato per l'assenza di disturbi soggettivi, per la mancanza soprattutto del sintomo fondamentale « l'emoglobinuria », che può essere sostituito dalla presenza più o meno evidente o transitoria di albumina, da una più o meno manifesta urobilinuria od urobilinogenuria, per quanto siano spesso rilevabili contemporaneamente un lieve rialzo termico, aumento della pressione arteriosa, in verità non molto spiccato, ipoglobulia, modificazioni della formula leucocitaria, ed anche talvolta uno stato emoglobinoemico (Micheli) (1), senza che però l'emoglobina disciolta nel plasma raggiunga una concentrazione tale da soverchiare la capacità funzionale degli organi destinati ad elaborarla.

Le ricerche serologiche confermano che anche nello stesso paziente, quando siano eseguite in vari momenti, esistono condizioni diverse di reazione. Il fenomeno emolitico avveniva nel caso nostro alla condizione e soltanto alla condizione che il miscuglio siero + gl. R. venisse precedentemente raffreddato ad una temperatura piuttosto bassa e quindi ricondotto alla temperatura del corpo; l'esperienza prima negativa, si faceva positiva coll'aggiunta di complemento umano o di cavia, la mancanza di emolisi dipendeva quindi da insufficienza complementare. È oramai ben noto che tra le varie cause dell'insuccesso della prova di Donath-Landsteiner (variazioni quantitative e qualitative dei componenti della complessa emolisina, grado di concentrazione degli elementi posti a reagire, temperatura alla quale il sangue viene raccolto e fatto coagulare, presenza di sostanze anticomplementari) spesse volte il risultato negativo è dovuto realmente ad una mancanza o deficienza degli elementi costitutivi dell'emolisina, specie del complemento. Questa carenza del complemento sembra essere in rapporto con precedenti attacchi emoglobinurici, nell'ipotesi che, durante l'accesso, il complemento venga tutto consumato e che quindi in certi periodi della malattia non si trovi nel siero. Fatto questo certamente non vero per tutti i casi, perchè, se così fosse, la prova dovrebbe esser sempre positiva (aggiunto o meno il complemento) all'avvicinarsi di un accesso, e viceversa un accesso non dovrebbe ripetersi se non dopo il tempo sufficiente al riformarsi dell'emolisina; questo non è, perchè si può talvolta, ad accesso terminato, riprovarlo, esponendo il paziente alla perfrigerazione.

Il paziente, sottoposto a 3 iniezioni di Salvarsan (0.40-0.60) usciva dalla Clinica migliorato nel 1911. Da allora, pur attendendo al lavoro in clima freddo ed abusando talvolta di alcool, è stato soggettivamente sempre bene, nè ha avuto accessi spontanei.

(1) MICHELI. Osservazioni e ricerche sull'emog. paros. a frig. Clinica Medica Italiana, 1915 (letteratura, a tutto il 1914).

È stato rivisto a lunghi intervalli, nel mese di gennaio 1920 è stato riesaminato per qualche giorno in Clinica. Non ha fatto altre speciali cure antiluetiche:

Nelle urine, tracce di albumina.

Reazione di Wassermann negativa.

Prova di Donath-Landssteiner negativa anche con l'aggiunta di complemento.

Prova della perfrigerazione, negativa.

La cura antiluetica arsenobenzolica pare quindi essere stata di decisivo vantaggio, subito collo scomparire degli accessi, e miglioramento dello stato generale, duraturo, persistendo la guarigione non solo dei fenomeni clinici, ma anche serologici, dopo molti anni di vita normale.

II.

Cornaglia Clelia, di Castel San Pietro, d'anni 24, maritata. Artista drammatica. Entra in Clinica il 22 gennaio 1916.

È nata da genitori sani. Fratelli e sorelle viventi e sani. Fu sempre gracile. Soffrì da bambina di eczema, congiuntivite, blefarite. Primi passi molto tardi. Mestruata a 18 anni; mestruazioni a tipo anticipante, dolorose. — Anemia a 20 anni. Nega altre malattie. Non ebbe mai aborti. Fece sempre vita randagia ed irregolare.

Verso i primi del mese, in una rigida giornata, dopo essersi esposta a freddo umido, fu colta da brivido intenso, conati di vomito, cefalea, vertigini; dopo qualche ora emissione di urine di intenso colorito rosso-vinoso, che andò man mano attenuandosi per farsi di nuovo intenso al 4° giorno con nuovo attacco di brivido, malessere, vomito. Tre giorni prima dell'ingresso in Clinica nuovamente brivido, cefalea, febbre, vomito, urine nuovamente ed intensamente brune.

Obbiettivamente: soggetto di gracile costituzione; cute e mucose pallide. Erpete. Dentatura guasta, denti anteriori impiantati irregolarmente; seghetati. Abnorme eccitabilità vasomotoria. Ghiandole linfatiche dure e mobili alle regioni cervicale, ascellare, inguinale. Peso Kg. 41.4. Temp. 38°.4.

Pupille di mediocre ampiezza, uguali, reagenti alla luce ed all'accomodamento. Fauci arrossate. Tonsilla D. tumefatta.

All'esame dell'apparato respiratorio qualche sibilo; rantoli nelle fosse sopra e sottospinosa e sopra e sottoclaveare di S.

Cuore: i segni di stenosi della mitrale.

Pressione massima 110 Riva-Rocci.

Milza: lievemente ingrandita alla percussione.

Fegato: in limiti normali.

Normali i riflessi superficiali e profondi.

Urine rosso-brune, limpide, acide. D. 1028. Albumina positiva. Zucchero, indacano, acetone assenti.

Reazioni di Heller e di Weber: fortemente positive.

Sedimento. — Qualche cilindro granuloso, detriti granulari che non si sciolgono col riscaldamento, globuli bianchi, epitelii delle ultime vie urinarie. Non globuli rossi.

Nei giorni seguenti l'esame fu completato colle ricerche seguenti:

Esame del sangue. — Emometria 35. Gl. R. 3,000,000,000. Gl. B. 11,800. Discreta anisocitosi con macro e microciti. Nei grandi eritrociti si nota una

uniforme ipocromia. Globuli R. a sostanza granulo-filamentosa 3-4 %. Polinucleati neut. 60.5 %. Eosinof. 7.2 %. Basofili 0.4 %. Linfociti medii e piccoli 30 %. Grand. mon. e for. di p. 1.6 %.

Il siero del sangue è nettamente colorato in rosso.

Reazione di Wassermann + + +.

Prova di Landsteiner-Donath (ad accesso ben finito, previo accertamento dell'assenza di ogni traccia di emoglobinuria; presenti tracce lievissime di urobilina ed albumina) nettamente positiva.

Prova del ghiaccio (ad accesso finito come sopra). — Raffreddamento degli arti inferiori per circa 20'. Malessere, vampi al viso, brivido seguito dopo circa mezz'ora da senso di calore e sete intensa. Dopo cinque ore emissione di circa 200 cc. di urine rosso-vinose. Albuminuria intensissima. Emoglobinuria.

Nel sedimento: scarsissimi gl. rossi, ombre di gl. R., detriti amorfi che non si sciolgono col calore, globuli bianchi.

La reazione dell'emoglobina scomparve nel giorno seguente; urobilinuria intensa.

Erpete labiale. Nei due giorni seguenti scomparsa dell'urobilinuria, persistono tracce di albumina.

Esame del sangue. — Emometria 50. Gl. R. 3,200,000. Gl. B. 9,600.

Polinucleati neut. 55 %. Eosinof. 8 %. Linfociti 31 %.

Prova di Ehrlich-Murri (previo accertamento dell'assenza di attacchi anche incompleti). L'esame del sangue non manifesta una vera schistocitosi, ma una caratteristica tendenza degli eritrociti a disporsi in pile formate da elementi allungati a salsicciotto e riuniti da istmi protoplasmatici che si spezzano e si riannodano quando si imprimano scosse al preparato.

Ripetuta la prova del raffreddamento: esito come la precedente. Nelle urine agli esami giornalieri: persistenza di urobilina.

Si inizia e si continua una cura di iniezioni endovenose di Neosalvarsan a dosi progressive, ben tollerate.

A cura terminata: Reazione di Wassermann, negativa.

Il siero del sangue estratto è citrino, non presenta tracce di emoglobina.

Urine (media di vari esami): tracce lievissime d'albumina. Emoglobina, urobilina assenti.

Esame del sangue. — Emometria 85. Gl. R. 4,300,000. V. G. 1. Gl. R. 9,500.

Polinucleati neut. 40.7 %. Eosinofili 9 %. Linfociti medi e piccoli 46.2 %. Grand. mon. e for. di p. 3.9 %.

Prova del ghiaccio. — Nessun disturbo soggettivo. Le urine emesse sono giallo-paglierine. Urobilina, tracce. Lieve urobilinuria permane parecchi giorni.

Prova di Landsteiner-Donath (eseguita ad urobilinuria completamente scomparsa) negativa anche coll'aggiunta di complemento.

Il siero abbandonato a contatto del coagulo per parecchio tempo e con sbalzi di temperatura si mantiene chiaro. Allo spettroscopio nessuna modificazione dovuta a presenza di emoglobina.

L'ammalata esce dalla Clinica nel giugno 1916 in ottime condizioni. Rientra nel dicembre con fenomeni di grave scompenso cardiaco. Nell'intervallo non ha mai avuto urine emoglobiniche.

Dopo circa un mese di degenza, a condizioni circolatorie riordinate:

Reazione di Wassermann + +.

Siero citrino, senza tracce di emoglobina.

Urine (media degli esami giornalieri): Albumina, tracce. Urobilina, negativa.

Prova del ghiaccio nessun disturbo soggettivo.

Urine: Emoglobina negativa. Urobilinuria.

Siero di sangue: citrino. Negativa la ricerca spettroscopica dell'emoglobina.

Prova di Donath-Landsteiner. — Una prima volta negativa anche coll'aggiunta di complemento. Una seconda volta leggermente positiva coll'aggiunta di complemento di cavia.

Ripetuta altre volte la prova del ghiaccio, nessun disturbo soggettivo. Non emoglobinuria, nè urobilinuria. Non emoglobinemia.

Esce in buone condizioni. Cure arsenicali-iodiche.

Rientra nel dicembre 1918 con fenomeni di broncopolmonite da influenza ed endocardite acuta. Fino a tale data è sempre stata bene, non ebbe mai a notare urine anormali.

All'entrata in Clinica: Urobilinuria accentuata, albuminuria. Cilindri granulosi nel sedimento. Morte in 7^a giornata.

All'autopsia: Stenosi mitralica, endocardite verrucosa recente delle valvole aortiche. Broncopolmonite confluyente bilaterale.

Milza: alquanto aumentata di volume, perisplenite antica.

Rene: molle, flaccido, coi segni di nefrite acuta.

Fegato: torbido, lessato.

All'esame istologico:

Fegato: degenerazione delle cellule epatiche: pigmento abbondante disposto specialmente attorno alle vene centrali. Evidente la reazione della siderosi.

Milza: moderata sclerosi del connettivo; jalinosi dei rami interni dell'arteria splenica; pigmento in discreta quantità. Reazione del ferro positiva.

Rene: scarso pigmento distribuito specialmente nelle cellule epiteliali dei tubuli retti e contorti.

Si tratta qui della storia di un'ammalata a R. W. positiva, che ad un certo momento presenta la classica sindrome dell'emoglobinuria paros. a frigore e che si rende importante per la terapia, perchè si può, per un certo periodo di tempo assai lungo, considerare come clinicamente guarita, con condizioni serologiche tali che si avvicinano pur esse alla guarigione. Dopo una serie di iniezioni endovenose di Neosalvarsan, la reaz. di W. diventa negativa, negativa diventa la reaz. D.-L., scompaiono le reazioni prima intense al raffreddamento provocato, sia soggettive che oggettive, se si eccettui il presentarsi di tracce di urobilina, in quantità variabili, testimoni ultime della non completa insensibilità dell'organismo alle cause che prima provocavano il tumulto emolitico.

A distanza di tempo la guarigione permane, non più così completa; tornata positiva la reaz. di Wassermann, rimane a volte negativa quella di Donath-Landsteiner, altre leggermente positiva; ma l'a. spontaneamente, anche in fredde giornate, sottoponendosi a strapazzi, non ha accessi; alla prova del ghiaccio nessun disturbo soggettivo, nessun segno clinico oggettivo, solo l'urobilinuria, sintomo di lievi accessi incompleti (Vitali). Il primo caso descritto e questo a dirci che la cura specifica, la salvarsanica in special modo, è in grado di portare benefici effetti, non solo per quanto riguarda la scomparsa o la diminuzione del fenomeno emoglobinurico, ma anche sulle proprietà autoemolitiche del siero. Col trattamento specifico cessano i disturbi soggettivi, dileguano gli accessi, talora anche i frammentarii, alla scomparsa delle manifestazioni morbose si accompagna il reperto negativo della R. W. e della Donath-Landsteiner. Se le due reazioni non vanno assolutamente parallele, un rapporto tra loro appare tuttavia innegabile: l'osservanza di tutte le cautele necessarie e la conoscenza via via più circostanziata dei vari coefficienti per un responso probativo delle delicate reazioni, lo renderanno forse ancora più stretto; certo noi abbiamo da un lato la scomparsa o la modificazione dell'attività del virus sifilitico, attività che la R. W. ci dice, dall'altro scomparsa e modificazione delle manifestazioni emoglobinuriche, delle proprietà autoemolitiche del siero che ci svelano le prove cliniche e la reazione di Donath-Landsteiner.

Alla infezione sifilitica cronica è forse pure attribuibile la linfocitosi relativa che l'a. ha presentata in tutti gli esami, linfocitosi persistente anche nel periodo di miglioramento e di apparente guarigione.

Può l'infezione sifilitica modificarsi in maniera da perdere talune delle sue caratteristiche in una singola direzione mentre permangono altre che svolgendosi portano ad altre manifestazioni complesse, come dimostra, ad es., il caso di Civalleri (1): (guarigione clinica e serologica dell'emoglobinuria, ripresa nello stesso soggetto dell'attività dell'infezione nel dominio dell'apparato cardiaco-vascolare).

Spiccata in tutti gli esami l'eosinofilia, tanto più accentuata quanto maggiore la distanza da accessi. Eosinofilia fino al 6-7 % nel periodo inter-accessionale è stata osservata anche da altri, ed è da mettersi in rapporto con una vivace reazione del midollo.

III.

Rossi Giovanni, d'anni 34, manovale. Entra in Clinica il 20 febbraio 1919. Nulla nel gentilizio. Nega infezioni veneree o sifilitiche. Bevitore, fumatore.

Stette sempre bene fino all'ottobre 1915. Dopo uno sforzo muscolare risentiva un giorno forte dolore alla regione lombare; qualche giorno dopo accidentalmente notava che le urine erano di colorito rosso-scuro; ritornarono chiare in breve tempo. Da allora, nei mesi invernali, se si espone a freddo viene colto da brividi, malessere, contemporaneamente le urine si fanno rosso-cupe o addirittura nerastre. Col riposo, generalmente in 4-5 giorni le urine ritornano di colorito normale. Fu curato in vari ospedali, giudicato affetto da ematuria di origine ignota.

Individuo di aspetto robusto. Ghiandole linfatiche epitrocleari.

Apparato respiratorio-circolatorio normali.

Pressione sistolica 90-95 al Riva-Rocci.

Fegato in limiti normali.

L'ottusità splenica arriva in alto all'8^a costa. La milza non si palpa.

Urine scure, acide. D. 1024. Reazione di Heller: fortemente positiva. Sedimento scarso, qualche globulo bianco. Scarsissimi Gl. R. Cilindri ialini.

Esame del sangue (22 febbraio). — Emometria 75. Gl. R. 4,000,000,000. V. G. 0,93. Gl. B. 6600.

Formola leucocitaria: Pol. neutr. 70 %. Eosinof. 2 %. Linfociti 26 %, forme di passaggio 2 %.

Reazione di Wassermann + + +.

Il sangue ossalato tenuto per mezz'ora in ghiaccio non dà traccia di lisi.

Nei giorni successivi scompare dalle urine la reazione dell'emoglobina, compare urobilinuria, che dilegua pure rapidamente.

28 febbraio (previa constatazione dell'assenza di ogni accesso anche rudimentario). Impacco di ghiaccio agli arti inferiori per circa 3/4 d'ora. Dopo 1/2 ora circa eliminazione di 20 cc. di urine fortemente colorate: Reazione di Heller positiva. Sedimento abbondante, ammassi granulari (emoglobina), cilindri ialini, qualche cellula renale. Temp. 37°.8. Pressione arteriosa 110.

All'esame del sangue nessuna frammentazione di Gl. R. Gl. bianchi 3000.

Il sangue ossalato tenuto per mezz'ora in ghiaccio non ha tracce di lisi.

L'emissione di urine emoglobiniche dura un paio d'ore, quindi ritorno alla norma.

(1) CIVALLERI, loc. cit.

Prova di Donath-Landst. negativa anche coll'aggiunta di complemento.

Nel marzo si iniziano iniezioni endovenose di Neosalvarsan 0.40-0.60.

Dopo la 3^a l'a. si espone a freddo e fa disordini dietetici: nessun disturbo.

Reazione di Wassermann + + +.

Prova di Donath-Landst. negativa.

Nelle urine assenza di albumina ed urobilina.

Si continuano le iniezioni fino al 15 aprile.

15 aprile. — Impacco di ghiaccio, nessun disturbo soggettivo, ma forte emoglobinuria che dura 5-6 ore.

Reazione di Wassermann sempre + + +.

10 maggio. — Identici risultati.

5 giugno. — L'a., anche esponendosi a strapazzi, non ha mai avuto disturbi.

Prova del ghiaccio. — Nessun disturbo soggettivo. Lieve emoglobinuria, scomparsa dopo un'ora.

Reazione di Wassermann \pm (incerta).

Si rivede l'a. nel febbraio 1920. Non ha più fatto cure. Vita normale in clima freddo (Cuneo), ha anche lavorato a lungo nella neve. È sempre stato bene.

Reazione di Wassermann negativa.

Prova di Donath-Landst. negativa, anche coll'aggiunta di complemento.

Prova del ghiaccio negativa.

Resistenze globulari normali.

Anche questo caso, nel quale la diagnosi di emog. paross. a frig. non è dubbia, interessante già per il fatto della mancata reazione di Donath-Landst. saggiata in varii momenti, vicino e a distanza da accessi, in corso di malattia ed a malattia clinicamente guarita, è notevole per la terapia. La cura specifica influenza nettamente e beneficamente il processo morboso, l'azione sua non è però tangibile immediatamente. A distanza di mesi soltanto, ma senza il sussidio di altre cure, reazione di Wassermann e prova del ghiaccio si fanno negative, e l'ammalato può esser considerato, anche di fronte allo sperimento, guarito, come già clinicamente, poichè la fredda stagione non gli aveva provocato accesso. Degna di nota è pure in questo caso la maniera colla quale la R. W. è andata sparendo, cioè a poco a poco, molto lentamente, mentre la cura specifica col Neosalvarsan, da tempo era stata completata.

* * *

Tutti e tre i casi, pel riguardo diagnostico, presentano i classici elementi dell'emogl. parossistica da freddo; primo fra tutti il ricorrente accesso emoglobinurico, che si svolge con costanza ed unità di caratteri, in modo da farlo distinguere da ogni altra forma di emoglobinuria, parossistica o meno. Il momento occasionale dell'accesso è in tutti e tre i casi bene stabilito essenzialmente nell'azione del freddo, alla quale s'aggiungono lo strapazzo fisico e l'abuso dell'alcool. Non mancano, accanto agli accessi ben caratterizzati, e completi, gli accessi incompleti e frammentarii, che si alternano con quelli tipici ed a questi si sostituiscono interamente, massime nei periodi di miglioramento, sotto l'influenza di una cura specifica, anche nella provocazione sperimentale. Non si ha in essi emoglobinuria, ma persiste o compare al suo

posto urobilinuria, come espressione di una emoglobinemia lieve che non eccede la capacità di fissazione ed elaborazione del pigmento ematico per parte degli organi a ciò destinati. Insieme con l'urobilinuria o da sola un certo grado di albuminuria: concomitanti qualcuno o parecchi, ma attenuati, degli elementi tipici dell'accesso: un certo senso di malessere, aumento lieve della pressione arteriosa, una più o meno spiccata diminuzione dell'emoglobina e dei gl. R., variazioni della formula leucocitaria, leggere tracce di emoglobina disciolta nel siero, diminuzione o scomparsa del complemento.

Confermano i casi suesposti, ed in modo nettissimo, gli intimi rapporti che intercedono tra pregressa sifilide ed emog. paros. a frig. colla reazione di Wassermann positiva in tutti, anche nei due nei quali era muta l'anamnesi e mancavano altre tracce palesi dell'infezione.

Il risultato della cura specifica in tutti e tre i casi conferma la concezione suddetta e conferma la speranza che l'energica applicazione dei migliori presidi antiluetici possa aumentare il numero dei successi. Sotto l'azione del Salvarsan o del Neosalvarsan gli accessi spontanei vanno diradando e scomparendo, scompaiono gli accessi provocati sperimentalmente o perdono d'intensità, da completi a frammentarii, sino a tracce soltanto di urobilina o di albumina, senza, o quasi, disturbi soggettivi; azione benefica che si manifesta in un caso a distanza di tempo; che permane per lungo tempo, fino a vari anni dopo, 10 anni in uno dei nostri ammalati. Ed è possibile notare, in una parte di essi, il decorrere parallelo del miglioramento clinico coll'attenuarsi e lo scomparire della R. W., coll'attenuarsi cioè e lo scomparire dell'attività del processo luetico, attività che è segnata dalla presenza della reazione stessa. Ed in essi, parallela al miglioramento della sintomatologia soggettiva ed oggettiva, anche la scomparsa della prova di Donath-Landst., l'affievolirsi cioè e lo scomparire di autoemolisine circolanti.

Non sempre la dimostrazione di autoemolisine circolanti, nelle condizioni speciali svelate dalla reazione di Donath-Landst. è netta e precisa, non sempre, ma tuttavia assai meno raramente di quanto da alcuni autori si vada scrivendo. Quando si tenga conto dei molti fattori, ben determinati ed eliminabili, che possono far parere negativa la reazione, diventa un fatto del tutto eccezionale l'evenienza di mancanza nel siero dell'ambocettore emolitico; evenienza denunciata tuttavia da Graefe e Müller, Meyer ed Emmeroch, Silvagni e Cantoni, Graefe, Matsuo, in via transitoria in sieri prelevati a breve distanza dall'accesso, e da Micheli (1) in un caso seguito parecchi anni, in siero prelevato anche a distanza da accessi. Per questo non regge l'ipotesi di Fox e Salin (2), Gilbert e Chabrol (3), Chabrol e Benard che ammette due tipi di emoglobinuria parossistica a frigore: uno con emolisinemia, l'altro senza ma con diminuita resistenza delle emazie di fronte alle soluzioni clorosodiche, a

(1) Loc. cit.

(2) Archives de médecine expérimentale, 1902.

(3) Semaine médicale, 1911.

seconda che l'emolisina è libera nel plasma od è permanentemente ed inscindibilmente legata ai gl. R., senza contare che le ricerche sulla fragilità globulare nelle emog. paros. a frig. hanno dato una tale variabilità di valori, che è difficile appoggiare su di essi una teoria, mentre poi è puramente ipotetica l'asserzione che la fissazione dell'ambocettore emolitico sui gl. R. possa importare diminuzione di resistenza osmotica.

Costante non solo, ma anche specifica delle emog. paros. a frig. va considerata la prova di D.-Land., perchè non esiste fino ad oggi una sola osservazione nella quale il fenomeno di D.-Land. sia stato osservato, all'infuori dell'emog. paros. a frig. e di alcuni pochi casi di sifilide tardiva, i quali debbono essere considerati quali forme di emog. paros. a frig. in stato di latenza morbosa, forse per un troppo esiguo contenuto in ambocettori autoemolitici del loro siero, oppure per la presenza di sostanze antireattive capaci di inibire lo scoppio spontaneo o sperimentale della manifestazione morbosa, sotto l'influenza dei comuni momenti accessionali (Civalleri).

Le osservazioni e le constatazioni quasi unanimi degli sperimentatori hanno ribadito il concetto di Donath e Landsteiner, che le condizioni dell'esperimento *in vitro* sono essenzialmente corrispondenti a quelle che presiedono nell'organismo allo svolgimento dell'accesso emoglobinurico, perchè tanto *in vitro* che *in vivo* il processo di dissoluzione ematica è determinato dagli stessi elementi fondamentali.

La grande maggioranza degli autori è concorde oramai nel ritenere che l'emolisina si trovi allo stato libero nel sangue extra-accessionale e che la sua fissazione ai gl. R. avvenga al momento dell'accesso, favorita dal freddo; quanto però avviene nell'organismo non può esser sempre paragonabile a quello che avviene *in vitro*, perchè vi sono casi nei quali il fenomeno emoglobinurico scoppia per un grado di raffreddamento molto minore di quello necessario perchè avvenga l'emolisi in questo stesso sangue *in vitro*. È pertanto verosimile che oltre la presenza delle emolisine, alla determinazione dell'accesso siano necessarie altre circostanze e nulla si oppone al pensiero che l'abnorme reattività vasale, per aumentata eccitabilità dei centri che li sospinge ad esagerate reazioni, coordinandosi ad altri fattori, debba favorire nell'organismo l'azione delle complesse autoemolisine. Così si può supporre avvenisse in quello dei casi nostri nel quale l'attacco pareva esser provocato non solo dall'azione del freddo, ma anche, e talvolta in modo predominante, dall'abuso dell'alcool, forse per reazioni neurovascolari abnormi capaci di attivare il sistema emolitico latente. È ancora l'antica dottrina di Murri, che non ha perso in questo senso alcunchè del suo valore.

Il caso secondo, venuto a morte per broncopolmonite, non ha presentate note anatomiche caratteristiche per l'emog. paros. a frig., caratteristiche che del resto si può dire non esistano anche per i pochi casi di em. p. a frig. venuti a morte durante l'accesso.

Milza alquanto aumentata di volume, con discreti accumuli di pigmento ematico sotto forma di granuli di emosiderina, danti la reazione del bleu di

Prussia; pigmento abbondante nel fegato, disposto specialmente intorno alla vena centrale, scarso pigmento nel rene, accumulato nelle cellule epiteliali dei tubuli contorti e retti. Anche senza tener conto della presenza, parecchie volte constatata in vita di emoglobinemia, l'esame *post mortem* non depone per la genesi renale dell'emoglobinuria, che pur tuttavia conta ancora i suoi sostenitori. Qui, tra i vari organi, il rene è forse il meno in causa: il suo contenuto in pigmento è scarsissimo ed in tale disposizione che ricorda quella dell'esperienza di Heidenheim, secondo la quale sostanze coloranti lanciate in circolo si depositano nei tubuli contorti e nelle branche dell'ansa di Henle.

La convinzione che l'emoglobinuria sia sempre e soltanto la conseguenza dell'emoglobinemia, intendendo per emoglobinemia l'emolisi in circolo, si va via più diffondendo, ma unanimità non esiste in proposito. Secondo qualche autore, francese in special modo, il sangue non è il solo testimonio della predisposizione morbosa che si manifesta a intervalli coll'accesso emoglobinurico, esisterebbe anche una tara renale, che si può seguire nei vari movimenti della vita dell'emoglobinurico coll'esame delle urine (1). Hayem non esita a supporre un intervento attivo del parenchima renale in un suo caso nel quale si notava presenza di metaemoglobina nelle urine, metaemoglobina che non esisteva nel sangue.

Nella emog. paros. a frig. è appunto quasi sempre metaemoglobina pura od associata ad ossiemoglobina che viene eliminata; non si potrebbe supporre anche una semplice trasformazione secondaria dell'emoglobina in vescica? La stessa osservazione si può fare pei rari casi nei quali si potè constatare un grado anche più avanzato di modificazioni dell'emoglobina, l'ematina.

Coll'emoglobina si trovano spessissimo, o prima o dopo o come rappresentanti di accessi lievi, urobilinuria ed albuminuria, e qualche autore vorrebbe attribuire ancora al rene un'azione nella trasformazione diretta dell'emoglobina in idrobilirubina, così come per un intervento attivo del rene deporrebbe per qualcuno la molte volte citata albuminuria, rappresentante di crisi larvate, perchè non si tratterebbe della ordinaria albumina del siero sanguigno. Bristowe e Copemann avrebbero trovato un rapporto più elevato tra globulina e serina nelle urine che nel plasma sanguigno, Lepine nelle urine di un suo caso non avrebbe riscontrato che globulina, e Robert e Parisot avrebbero pure essi durante un accesso riconosciuta una intensa globulinuria. Ed al rene direttamente sarebbe attribuibile il contrasto esistente al momento della crisi tra l'eliminazione dell'azoto ureico, aumentato, e quella dei cloruri, diminuita, dissociazione ureo-clorurica che rappresenterebbe per qualche autore il solo sintoma di una forma incompleta di emoglobinuria (Widal e Rostaine) (2).

Questi dati si prestano forse a riaprire la discussione circa la genesi renale dell'emoglobinuria, di fronte alla concezione che limita al rene la funzione di un semplice filtro?

(1) Vedi CHABROL e BENARD. Gazette des Hôpitaux, n. 6, 1919 (articolo riassuntivo), e Gazzetta degli Ospedali, marzo 1919, n. 26.

(2) WIDAL-ROSTAIN. *Études sur l'hémog.* (C. R. S. B. de Paris, 1905).

Più di ogni altro Gilbert (1) è favorevole ad ammettere una emoglobinuria di origine renale od in parte renale, colla sua teoria. Riattaccandosi con Chabrol al concetto dell'ipersplenismo ammette che le emazie, rese fragili dalla emolisina, che trova nella milza il principale focolaio d'origine, ricevano dal parenchima renale un complemento di alterazione che porta alla liberazione della loro emoglobina.

Le argomentazioni del Clinico francese non sono in verità molto esaurienti, dichiarando egli che, per quanto riguarda il modo con cui l'emolisi si verifica nel rene, nulla si può dire allo stato attuale delle nostre cognizioni, pur non rifiutandosi di pensare alla possibilità di un'azione emolitica conferita all'organo da condizioni precedenti di malattia od anche dall'eventualità di un'azione riflessa, ritornando così all'antica concezione di Mackenzie. L'argomento principe, a dimostrazione della genesi renale dell'emoglobinuria, è dato, per Gilbert, dalla presenza nelle urine di cilindri contenenti numerose granulazioni che danno la reazione del bleu di Prussia, ma questo è un reperto abituale dell'emoglobinuria in genere, qualche volta anche il reperto unico con cui si tradisce l'accesso, come nel caso di Marchiafava e Nozari (2).

Più suggestivi per la genesi renale dell'emoglobinuria sono i casi nei quali mancava l'emoglobinemia durante gli accessi. Per quanto eccezionali, non sono rarissimi (Choroschilow (3), Scheidenandel (4), Rosin, Gilbert, Chabrol, Renard, Ceconi), in qualcuno anche la mancanza fu constatata durante accessi molto intensi ed insolitamente protratti.

Il caso di Ceconi (5), di ittero emolitico, con crisi intensa di emoglobinuria, insorgente parossisticamente, si presta in maniera particolare a tali dubbi. Mancanza di emoglobinemia, nessuna traccia di emosiderosi nella milza, nel fegato, nel midollo osseo; soltanto il rene ne era carico: non è lecito qui di pensare, per la mancanza di emoglobinemia, anche durante accessi lunghi ed intensi di emoglobinuria, che l'emolisi non avvenisse in circolo? La mancanza di siderosi della milza; il fegato ed il midollo privi di pigmentazione ferrica non possono far supporre che l'emolisi non si verificasse nella compagine di questi organi? Il rene, il solo viscere che si presentasse fortemente pigmentato, può dunque esser preso in considerazione come sede unica del processo emolitico?

Così, per quanto le premesse dottrinali che dominano in materia di emolisi e di emoglobinuria debbano spingere a molta prudenza, vi sono tuttavia dei casi che lasciano perplessi di fronte ad un giudizio definitivo. Casi nei quali una genesi puramente renale si presenta come la più facile alla mente: ricordo l'osservazione fatta l'anno scorso nella Clinica del prof. Ceconi di una

(1) GILBERT et CHABROL. *Semaine médicale*, 1911. — GILBERT et LEREBoullet. *Bull. de la S. Méd. des Hôpitaux*, p. 662; *C. R. S. B.*, 1905, ecc. Vedi letteratura in BIFFIS: *Sull'ittero emolitico*. *Riforma medica*, XXXI, n. 1, 2, 3 e 4.

(2) *Policlinico*, 1911.

(3) *Zeitschr. für Klin. Mediz.*, 1907.

(4) *Zeitschr. für Klin. Mediz.*, 1907.

(5) CECONI. *Intorno all'ittero emolitico*. *Clinica Medica Italiana*, 1914, e BIFFIS, loc. cit.

cardiaca nella quale un infarto renale indusse una tipica emoglobinuria. Il caso, più che raro, si deve ritenere eccezionale: è stato osservato tuttavia anche da Strümpell (volume 2°, parte 1ª, pag. 76, 8ª ediz. italiana). Assoggettato in seguito alle opportune ricerche, nulla tradì che permettesse di modificare o completare la diagnosi preventivamente posta di vizio cardiaco in periodo di scompenso.

Si può ammettere che gl. r. che hanno già fissate emolisine circolanti possano in certi casi rifugiarsi a preferenza nel rene e quivi morirvi, e che questa preferenza possa esser causata da speciali condizioni di circolazione (l'infarto emoglobinurico non può essere una riprova?) senza che il rene abbia ad intervenire con attività sua propria nel processo emolitico.

L'ipotesi è plausibile e concilia le opposte teorie, ma è pur essa un'ipotesi; il problema ha pur sempre incertezze ed oscurità, che si confondono del resto con le incertezze e con l'oscurità che dominano ancora l'essenza del processo emolitico in genere, nonostante le incessanti ricerche con cui fu indagato ed i risultati importanti raggiunti.

Luglio, 1920.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA
diretto dal prof. L. ZOJA

Esperimenti di vaccinoterapia per via respiratoria

per il prof. ANTONIO GASBARRINI, docente ed aiuto di Clinica medica.

Nel corso delle ricerche sulla vaccinazione, sia a scopo profilattico che curativo, si sono utilizzate tutte le vie di inoculazione: la via ipodermica, endovenosa, pleurica, peritoneale, cerebrale, rachidea, oculare, boccale, rettale; soltanto quella respiratoria è stata messa da parte: i tentativi d'iniezione laringea di un siero o di un vaccino si contano sulle dita e la via laringo-tracheale può oggi dirsi abbandonata, pur ammettendosi *a priori* che da essa potessero derivare vantaggi non trascurabili.

Delle pochissime ricerche che possediamo sull'argomento offrono particolare importanza quelle recenti di Brossard e Balvay sull'impiego di un vaccino antitubercolare per via respiratoria, nonchè i risultati ultimamente riferiti dal Besredka sull'azione dei sieri per detta via. Brossard e Balvay, partendo dai lavori di A. Borrel dell'Istituto Pasteur sulla dissoluzione delle cere del b. tubercolare in olii e grassi animali, hanno preparato un vaccino specifico, costituito dalle cere bacillari e tutto ciò che può essere disciolto delle tossine e delle sostanze contenute nel bacillo stesso. Tale prodotto, che con-

serva al più alto grado le sue proprietà antigeniche, fu dagli AA. usato in tubercolosi polmonari, ricorrendo per la somministrazione del vaccino alla via endotracheale, che permetteva di farlo agire a livello delle lesioni specifiche. Come risultato, in 80 infermi gli AA. ebbero a notare nessuna reazione molesta, locale o generale, qualunque fosse la dose iniettata, appunto perchè gli anticorpi prodotti in sito erano immediatamente utilizzati e fissati dagli antigeni; caduta progressiva della temperatura, miglioramento dello stato generale dei pazienti, tendenza alla trasformazione fibrosa delle lesioni polmonari, rapida scomparsa dei bacilli di Koch dallo sputo per processi di lipolisi e batteriolisi. E poichè il vaccino produceva il suo massimo effetto in individui con affezioni unicamente tubercolari, così in ciascun caso si cercava di combattere innanzitutto le associazioni microbiche, ricorrendo, prima del trattamento specifico, ad iniezioni intratracheali con olio gomenolato al 5% giornalmente per 2-3 settimane. Il Besredka si è servito della via respiratoria per la somministrazione dei sieri, dimostrando con ricerche sperimentali che essa, oltre a prestarsi all'assorbimento di grandi quantità di sieri, offre il vantaggio di eliminare con determinate cautele gli accidenti anafilattici ed assicurare, nel caso di siero curativo, l'immunità passiva; cosicchè l'A. prevede che il canale laringo-tracheale possa rappresentare la via di elezione anche per la sieroterapia umana.

Il largo esperimento fatto nel campo delle vaccinazioni in questi ultimi anni e le discussioni sorte sull'opportunità di scelta della via d'introduzione di un vaccino nell'organismo, mi hanno spinto a studiare se la via respiratoria potesse essere tentata anche per la somministrazione dei vaccini.

Le mie ricerche furono iniziate quando non ancora il Besredka aveva reso noto i suoi esperimenti; le osservazioni fino ad oggi raccolte, pur essendo scarse, incoraggiano a proseguire nello studio dell'argomento, che si presta ad essere analizzato da vari punti di vista. Riservandomi dunque di ritornare a parlarne, mi limito in questa prima nota a richiamare l'attenzione su alcuni tentativi di vaccinoterapia per via aerea, in infermi di tubercolosi polmonare, usando dei vaccini polivalenti antipiogeni, allo scopo di influenzare la cooperazione della cosiddetta flora associata al b. di Koch. È ormai noto quanta importanza spetti a questa flora, a cui sono assai spesso imputabili gravi disturbi, fra cui particolarmente le temperature elevate e tenaci dei tubercolosi.

Due questioni pertanto si ponevano dinanzi: a) un vaccino introdotto per via respiratoria è inoffensivo?; b) i vaccini antipiogeni, somministrati per detta via, riescono a modificare nei tubercolosi la febbre riferibile alle associazioni batteriche?

TECNICA. — Le ragioni che hanno indotto i vari osservatori a non utilizzare per fini immunitari la via aerea sono in parte intuitive: non sempre riesce

senza fastidio per il paziente l'immissione nella via laringo-tracheale d'una sonda, attraverso cui dovrà passare il vaccino e d'altra parte gli apparecchi da nebulizzazione ordinariamente in uso fino a poco tempo fa non offrivano sicura garanzia nel funzionamento.

Per le prove mi son servito di un nebulizzatore ultimamente ideato dal prof. Nicolaj, che risponde ai requisiti fondamentali della terapia inalatoria. Esso si compone essenzialmente: a) di una caldaia metallica a funzionamento elettrico, che permette di nebulizzare 400 gr. di soluzione di medicinale; b) un *pispen*, che a mezzo del getto di vapore suddivide in piccole particelle liquide la soluzione di medicamento; c) un vaso di porcellana, foggiato in maniera da raccogliere il getto di vapore e convogliarlo mediante un tubo curvo conico nella parte bassa del vaso, ove si depositano le particelle liquide più grosse. mentre quelle più minute sono spinte nella porzione superiore di esso ed escono sotto forma di nebbia, il cui getto viene raccolto da un tubo di gomma flessibile a spirale, lungo circa 40 cm., che termina con un dispositivo in porcellana, da adattarsi direttamente al naso. Il recipiente di porcellana ha pertanto il duplice scopo di far utilizzare solo le piccole particelle liquide, composte di vapor acqueo e medicamento, le quali, costituendo un getto tenuissimo ed uniforme, facilmente penetrano fin nei polmoni, e di impedire la rapida dispersione del calore del getto, chè anzi ne resta aumentata la temperatura per l'attrito di esso contro le pareti coniche. Servono a regolare il calore della nebbia sia un'apposita valvola di celluloidi, che regola l'accesso di aria aspirata nel vaso col getto di vapore, sia avvicinando od allontanando a piacere il vaso di porcellana all'estremo distale del *pispen*. Un termometro, che attraversa il coperchio del recipiente, registra la temperatura della nebbia. È possibile altresì, a mezzo d'una seconda valvola di celluloidi, moderare la forza del getto di vapore. Infine, il liquido condensato nel fondo del vaso di porcellana viene raccolto in un serbatoio, mediante un tubo di scarico.

Per il funzionamento di quest'apparecchio non si richiede particolare abilità: il paziente, seduto o coricato (possono essere sottoposti a nebulizzazioni anche infermi costretti a tenere il letto) deve sollevare il capo e compiere inspirazioni profonde e lente. Per rendere facile la penetrazione della nebbia fin negli alveoli polmonari, come ha potuto dimostrare sperimentalmente Nicolaj, occorre che essa abbia almeno una temperatura di circa 37°. La durata di ciascuna seduta è brevissima (bastano pochi minuti per nebulizzare 300-400 cc. di liquido). Le nebulizzazioni sono sempre ben tollerate, non provocando tosse riflessa.

A pazienti con lesioni bronco-alveolari specifiche più o meno ampie si faceva inalare giornalmente od a giorni alterni una o più fiale di vaccino polivalente antipio gene di 2° grado, nebulizzato in 50-100 cc. di H₂O distill., avente il getto della nebbia una temperatura di circa 37° (1). Si teneva conto con esattezza del peso giornaliero di espettorato, prima, durante e dopo il trattamento,

(1) Le nebulizzazioni venivano fatte dal laureando Pisoni, allievo interno della Clinica.

nonchè della sua ricchezza in germi associati, esaminando strisci colorati di sputo raccolto sempre dopo un accurato lavaggio del faringe e della bocca dei pazienti; inoltre si misurava metodicamente la temperatura ogni 3 ore. In ciascun caso si facevano precedere per alcuni giorni, a scopo di controllo, delle nebulizzazioni con semplice vapor acqueo.

RISULTATI. — Le nebulizzazioni con vaccino antipiogene hanno spesso provocato nei nostri casi una reazione, non mai però così violenta, come suole aversi allorchè il vaccino sia introdotto per le vene. In 2 casi soltanto si ebbe brivido di freddo piuttosto intenso, ma fugace, non accompagnato da altri disturbi e la temperatura salì di un grado circa, per discendere poi rapidamente.

Il comportamento successivo della curva termica fu abbastanza uniforme: in quasi tutti i pazienti, già dopo le prime nebulizzazioni di vaccino, la temperatura si abbassava più o meno. Cito un caso in cui la diminuzione della febbre fu graduale e si toccò l'apiressia entro una settimana. Al contrario, la somministrazione dei comuni antipiretici per via orale od aerea in alcuni casi e le nebulizzazioni fatte costantemente con semplice vapor acqueo per diversi giorni prima del trattamento, non modificavano in modo netto la curva termica; comunque l'azione del vapor acqueo potrà coadiuvare quella del vaccino.

Di solito, coll'abbassarsi della febbre, si notava una diminuzione della quantità di escreato emesso nelle 24 ore.

I migliori risultati si sono ottenuti nelle forme tubercolari non molto estese, in pazienti che erano ancora in buone condizioni di nutrizione e di sanguificazione; in casi invece di vaste lesioni specifiche, le regressioni termiche furono lievi, instabili e soprattutto temporanee: infatti, sospendendo le nebulizzazioni, la febbre tendeva a risalire.

In base a queste constatazioni si può ritenere:

- 1° che la via aerea si presta bene alla somministrazione dei vaccini;
- 2° i vaccini antipiogeni per via respiratoria riescono inoffensivi; la mancanza di una reazione violenta, che nei tubercolosi sarebbe dannosa, è forse da riferire al fatto che l'assorbimento del vaccino avviene in modo lento per le alterazioni della mucosa tracheo-bronchiale, il che crea d'altra parte una condizione favorevole allo stabilirsi di una benefica immunizzazione locale;
- 3° è possibile con vaccini antipiogeni nebulizzati modificare nei tubercolosi la febbre da associazione batterica.

Le ricerche sono, come dicevo, appena abbozzate, e se possiamo dirci ancora lungi da risultati del tutto efficaci e pratici, nondimeno c'è ragione di credere che la vaccinoterapia inalatoria meriti di essere presa in seria considerazione.

Converrà inoltre studiare se la via aerea possa eventualmente essere tentata anche per la vaccinoprofilassi umana.

Pavia, luglio 1920.

IV.

ISTITUTO DI MATERIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Prof. GAETANO GAGLIO, Direttore

Sulle sostanze dell'urina che spiegano azioni di vitamine

(Comunicazione fatta alla R. Accademia Medica di Roma
nella seduta straordinaria dell'11 luglio 1920)

Dott. FRANCESCO CURATOLO, assistente.

Lo studio delle vitamine degli alimenti ha subito un nuovo orientamento dacchè è stato trovato che queste vitamine, o sostanze analoghe che ad esse equivalgono, esistono nelle urine, nei prodotti cioè di escrezione dell'organismo animale.

Il prof. Gaglio fece conoscere che l'urina umana era capace di spiegare le azioni curative della vitamina antipolineuritica nei colombi sottoposti alla dieta di riso brillato. Io ho esteso le ricerche all'urina del coniglio che particolarmente si mostrava interessante per la reazione alcalina e come secrezione di animale erbivoro, ed ho iniziato gli esperimenti sui colombi affetti da polineurite determinata dall'esclusiva alimentazione di riso mondato.

Gli animali sin dai primi giorni di esperimento presentarono anoressia accentuata, ripienezza del gozzo che non riusciva a svuotarsi, vomito, diarrea più o meno profusa, e fra il ventesimo e trentesimo giorno paralisi degli arti; solo in qualche caso opistotono ed accessi convulsivi.

Il peso del corpo diminuì notevolmente e la temperatura si abbassò in modo considerevole.

I colombi mostrarono un'evidente atrofia generale e in queste condizioni furono sottoposti alla somministrazione dell'urina che veniva raccolta direttamente dalla vescica del coniglio, alimentato con foglie fresche di cavolo e crusca.

Si è osservato che i colombi in seguito all'ingestione giornaliera di 5 c.c. di urina allo stato naturale, non concentrata, diventarono sin dai primi giorni di cura vivaci, non ebbero più diarrea, nè anoressia e vomito, aumentarono di peso, lo stato di nutrizione migliorò rapidamente e la paralisi scomparve del tutto.

Si ritiene, per i risultati ottenuti, che nell'urina del coniglio esistano sostanze la cui azione è capace di compensare *in toto* la deficiente alimentazione.

Queste sostanze che hanno comportamento di vitamine, introdotte con gli alimenti freschi, specie i vegetali, o formate nell'organismo e come tali facenti parte del gruppo dei prodotti catabolici del ricambio, sono eliminate dall'emuntorio renale come *scorie azotate*.

Esse agirebbero in modo complesso stimolando la nutrizione, le funzioni e lo sviluppo dell'organismo.

Le vitamine che il Funk estrasse dal lievito della birra spiegano azioni curative nella polineurite acuta (forma spastica), non in quella cronica (forma paralitica). La risoluzione del processo morboso però dopo pochi giorni è seguita dalle recidive.

Le sostanze contenute nell'urina del coniglio, invece, esercitano la loro azione terapeutica nella forma spastica e in quella paralitica, determinando la guarigione completa e prevenendo le recidive; sono quindi più attive delle vitamine di Funk.

Infatti i colombi guariti della polineurite a cui somministrai, imbeccandoli, ogni giorno, per oltre due mesi, 20 gr. di riso brillato e 5 cc. di urina di coniglio, non presentarono nessun disturbo nervoso e si mantennero nelle più perfette condizioni di vita.

L'urina dei conigli sottomessi ad un digiuno di 15-20 giorni, e privata quindi dei principii vegetali degli alimenti, si è mostrata bene efficace nella cura della polineurite, però meno intensamente dell'urina dei conigli normali.

Per differenziare nettamente l'azione delle sostanze dell'urina analoghe alle vitamine da quella dei sali inorganici contenuti nell'urina stessa, svaporai e calcinai le urine del coniglio ed ottenni un miscuglio di sali che si mostrò del tutto inefficace nei colombi affetti da polineurite.

Queste ricerche sperimentali vanno interpretate nel senso che mettono sempre più in rilievo la non specificità e l'insussistente schematizzazione delle vitamine di Funk.

Le scorie azotate del ricambio, infatti, sono analoghe alle suddette vitamine ed agiscono, secondo la loro complessa struttura chimica, compensandosi.

Roma, 14 ottobre 1920.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Il Policlinico fa parte dell'associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve sunto o le conclusioni scritte dall'autore.

SOMMARIO:

I. F. Giannuli. - *La Pseudo-Siringomielia e la Poliomielite cronica.* — II. G. Amantea. - *Epilessia sperimentale da eccitamenti afferenti.* — Gustavo Artom. - *Sopra un caso di tumore del lobo temporale destro (comprimente il seno cavernoso).*

I.

MANICOMIO DI SANTA MARIA DELLA PIETÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. MINGAZZINI

La Pseudo-Siringomielia e la Poliomielite cronica

per il dott. F. GIANNULI.

Con questo lavoro intendo portare il mio modesto contributo al capitolo dell'anatomia patologica della siringomielia. La patogenesi di questa malattia è ancora oscurissima: essa è stata, in parte, illustrata dalle indagini cliniche che raggiunsero notevoli progressi; ma aspetta ancora la soluzione definitiva del problema anatomico.

Si ricoverò al Manicomio di Roma, in seguito ad un'afasia sensoriale, un soggetto di 64 anni di età che, verso i 30 anni, fu colpito da una sindrome di distrofia simmetrica degli arti che poté essere definita: *atrofia muscolare progressiva a tipo Aran-Duchènne*. Di tale forma morbosa presentò la distrofia i caratteri semiologici, nè questi si modificarono col progredire della malattia, che anzi si andarono mettendo maggiormente in evidenza, sì da non lasciare dubbi sull'esattezza della diagnosi. Quando Duchènne descrisse questa forma di atrofia muscolare, la considerava quale una malattia autonoma e specifica determinata sempre dalle medesime lesioni; ma successivamente si notò poter questa sindrome ripetere la sua genesi da cause le più differenti e non dalla sola poliomielite cronica anteriore. Molte atrofie muscolari a tipo Aran-Duchènne si dimostrarono sindromi di siringomieli, alcune si legarono alla pachimeningite cervicale, altre alla sclerosi laterale amiotrofica che avocò a sè una gran parte di tali forme morbose; altre si rivelarono espressioni di una meningo-mielite spinale sifilitica, altre di tabe nevritica o di tabe di origine

mielopatica, ed altre ancora di processi nevritici puri e semplici. Ciò premesso, mediante l'esame clinico, si eliminarono tutte le malattie che avessero potuto dissimulare questi quadri morbosi e ci fermammo a considerare l'atrofia muscolare progressiva, che avevamo sott'occhio, quale espressione di una polio-mielite cronica. Non è mia intenzione di trattare il tema clinico dell'atrofia muscolare progressiva, tipo Aran-Duchènne; io ho in animo di illustrarne l'anatomia patologica in rapporto alle pseudo-siringomielie.

La sindrome del mio malato fu quella classica dell'atrofia muscolare simmetrica a tipo radicolare nei quattro arti con reazione degenerativa manifesta, atrofia che, negli arti superiori, si estese fino al cinto scapolare; si notava la così detta « main de cadavre » bilateralmente ed atrofia simmetrica si ebbe anche negli arti inferiori con posizione varo-equina dei piedi. I movimenti degli arti superiori tutti incompleti e limitatissimi; le medesime condizioni di movimento negli arti inferiori; la deambulazione non era possibile. I riflessi tendinei degli arti superiori aboliti, aboliti i rotulei, si riescivano a provocare, con grande difficoltà, gli achillei. A carico della sensibilità, quantunque fosse manifesta una riduzione nella soglia di reazione sensoria generalizzata e ad estensione topografica variabile, si potette escludere una vera e propria dissociazione della sfera sensitiva, quale suole riscontrarsi nelle forme siringomieliche vere e proprie. La malattia durava da 40 anni circa.

* * *

L'autopsia praticata 24 ore dopo la morte dimostrò: La pia lievemente intorbidata, si distaccava facilmente dai giri cerebrali senza lasciare decor-tizzazioni.

Il girus temporalis supremus et medius di sinistra, fatta eccezione del 5° anteriore, si presentarono di consistenza quanto mai molle, sì da avere l'impressione come se la sostanza corrispondente fosse in parte riassorbita.

In un taglio frontale praticato attraverso la porzione genuale della trave, si trovò nel punto medio della metà destra e in basso della trave una perdita di sostanza, i cui contorni erano di colorito grigiastro, della grandezza di un pisello.

Nella faccia distale corrispondente, si vedeva che le fibre della metà ventrale destra del corpo calloso ed una parte di quelle di sinistra avevano assunto un colorito grigiastro.

In un taglio frontale attraverso la parte media del talamo si vedeva che la sostanza dei giri temporali inferiore e medio di sinistra era in parte assorbita e sostituita da tessuto connettivo di aspetto grigiastro. Altrettanto si notò in un taglio frontale praticato posteriormente subito al dinanzi dello *splenium*.

Il midollo spinale presentò una consistenza maggiore di quella normale ed un volume che differiva notevolmente non solo nelle porzioni cervicali, dorsali e lombo-sacrali, ma anche nei vari segmenti di queste. La maggiore sottigliezza si notò nella porzione dorsale e con essa una manifesta deformità nella configurazione anatomica del midollo.

Le radici spinali in alcuni segmenti erano sottilissime e di colorito grigiastro, in altri meno; in nessun segmento midollare riscontrammo radici che avessero l'aspetto e lo spessore di quelle normali.

Nel segmento cervicale, a preferenza, ed in quello sacro-lombare si riscontrò l'esistenza di una lesione per la quale il midollo all'esterno appariva come crinato da larghe e lunghe fessure che dalia periferia si estendevano fino al centro, e da cavità più o meno estese che avevano sede, le più grandi, nelle corna grigie anteriori, e le più piccole, nelle corna posteriori.

Per dare una dimostrazione di queste lesioni ho intercalato nel testo riproduzioni fotografiche di sezioni trasverse dei vari segmenti del midollo, sezioni colorate, la prima, col metodo Weigert per la glia, e, le altre, con il metodo Weigert-Pal per la colorazione delle fibre nervose.

Nella figura *prima* che è la riproduzione fotografica di una sezione prossimale del segmento cervicale del midollo si nota essere le corna grigie ante-

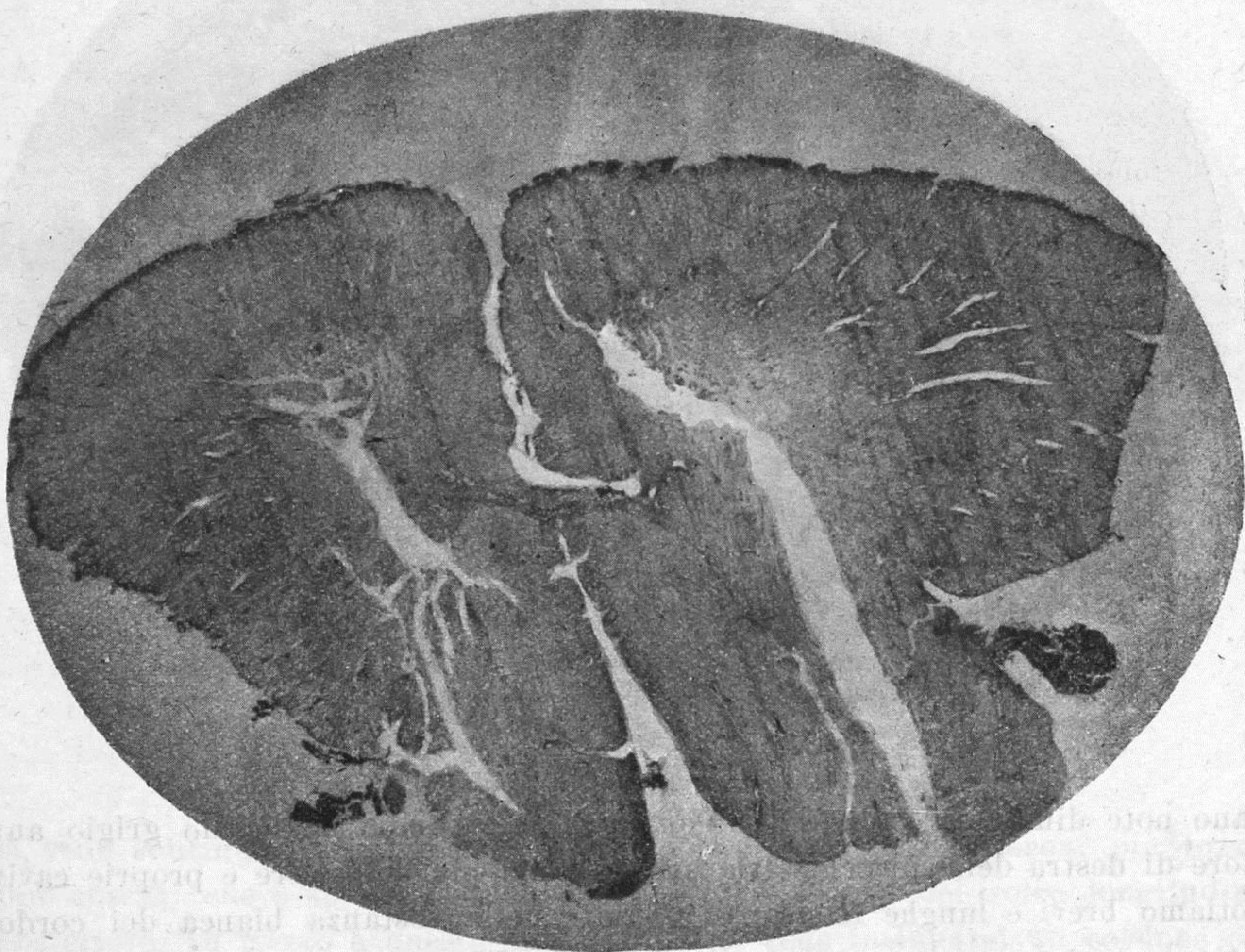


Fig. I.

riori e posteriori sostituite da cavità simmetriche a mo' di fessura che dalla periferia del midollo e propriamente dal punto di uscita delle radici posteriori, nella metà sinistra e più medialmente ad esso a destra, si spingono in avanti fin nel centro delle corna anteriori. Altre spaccature di minori proporzioni si notano nella sostanza bianca del midollo a disposizione raggiata, specie nella metà destra, sul decorso dei *vasa corona*. Nella porzione profonda del solco anteriore si nota che sul decorso del ramo dell'arteria del solco anteriore che si spinge nell'angolo che la commessura grigia fa con il corno gri-

gio anteriore si va costituendo un'altra fessura che taglia trasversalmente la porzione ventrale del segmento midollare dei cordoni anteriori di destra.

In questa figura noi vediamo illustrata la grave riduzione di volume del midollo, specie nelle sezioni di sinistra; la deformità delle due sezioni omolaterali; la sottigliezza delle radici posteriori che sono ectopiche tanto a destra che a sinistra. Alla periferia e specie sui margini del solco longitudinale posteriore si notano fenditure brevi marginali sul decorso dei vasi che dalla pia penetrano nella sostanza bianca midollare.

Nella figura *seconda*, che è la riproduzione fotografica di una sezione della porzione più distale del segmento cervicale colorato alla Weigert-Pal si osser-

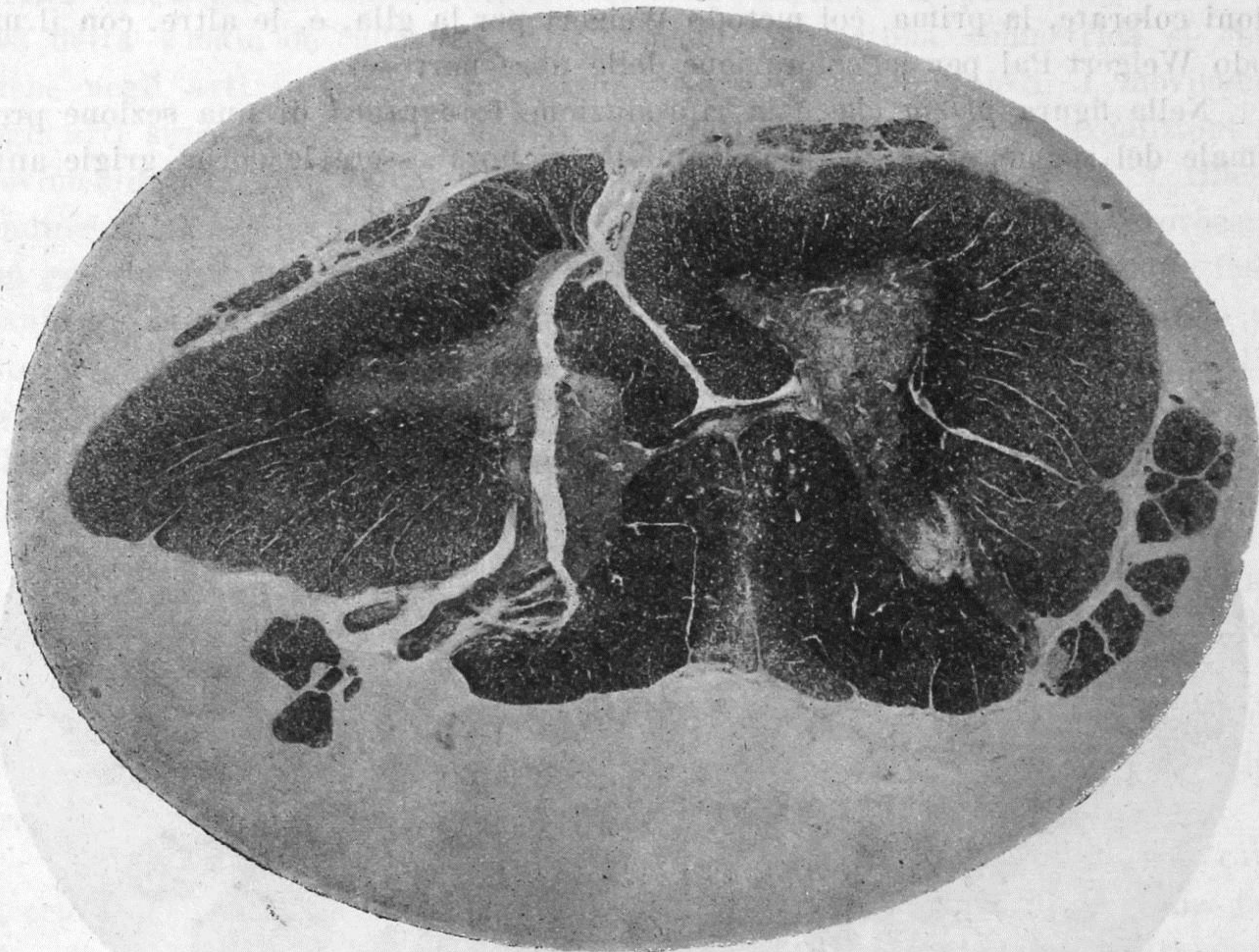


Fig. II.

vano note differenti ed invero riscontriamo nel campo del corno grigio anteriore di destra delle piccole tarlature, ma non più delle vere e proprie cavità; notiamo brevi e lunghe fenditure raggiate nella sostanza bianca dei cordoni laterali; si nota anche a questo livello la fenditura sul decorso del ramo dell'arteria del solco anteriore, sita ventralmente al cordone anteriore di destra; detta fenditura è meno ampia che prossimalmente. A sinistra si nota una fenditura che dal punto di uscita delle radici posteriori, lungo la sostanza grigia si spinge innanzi per sboccare nel terzo dorso-mediale del cordone anteriore di sinistra. Nei cordoni antero-laterali di sinistra si nota una maggiore riduzione di volume, una maggiore rarefazione nei tessuti, una maggiore evidenza di tralci di tessuto connettivale che si dispongono in forma raggiata, una maggiore deformazione nella configurazione anatomica delle parti; alla periferia

della sostanza grigia bene delimitata la zona del Sottas. La rarefazione della sostanza nervosa più grave si nota nelle zone marginali medio-ventrali dei cordoni posteriori e nelle zone marginali del cordone anteriore di destra.

Nella figura *terza* è riprodotta una sezione trasversa della porzione prossimale del segmento dorsale del midollo. A questo livello prevalgono i caratteri di deformazione della topografia anatomica delle parti; questi caratteri sono più marcati nella sezione sinistra del midollo. A prima vista appare evidente che se la disposizione dei corni di sostanza grigia è individualizzabile a destra, questa differenziazione si rende alquanto difficile a sinistra; qui il corno posteriore si è diviso in due porzioni, una più sottile, la più esterna, che

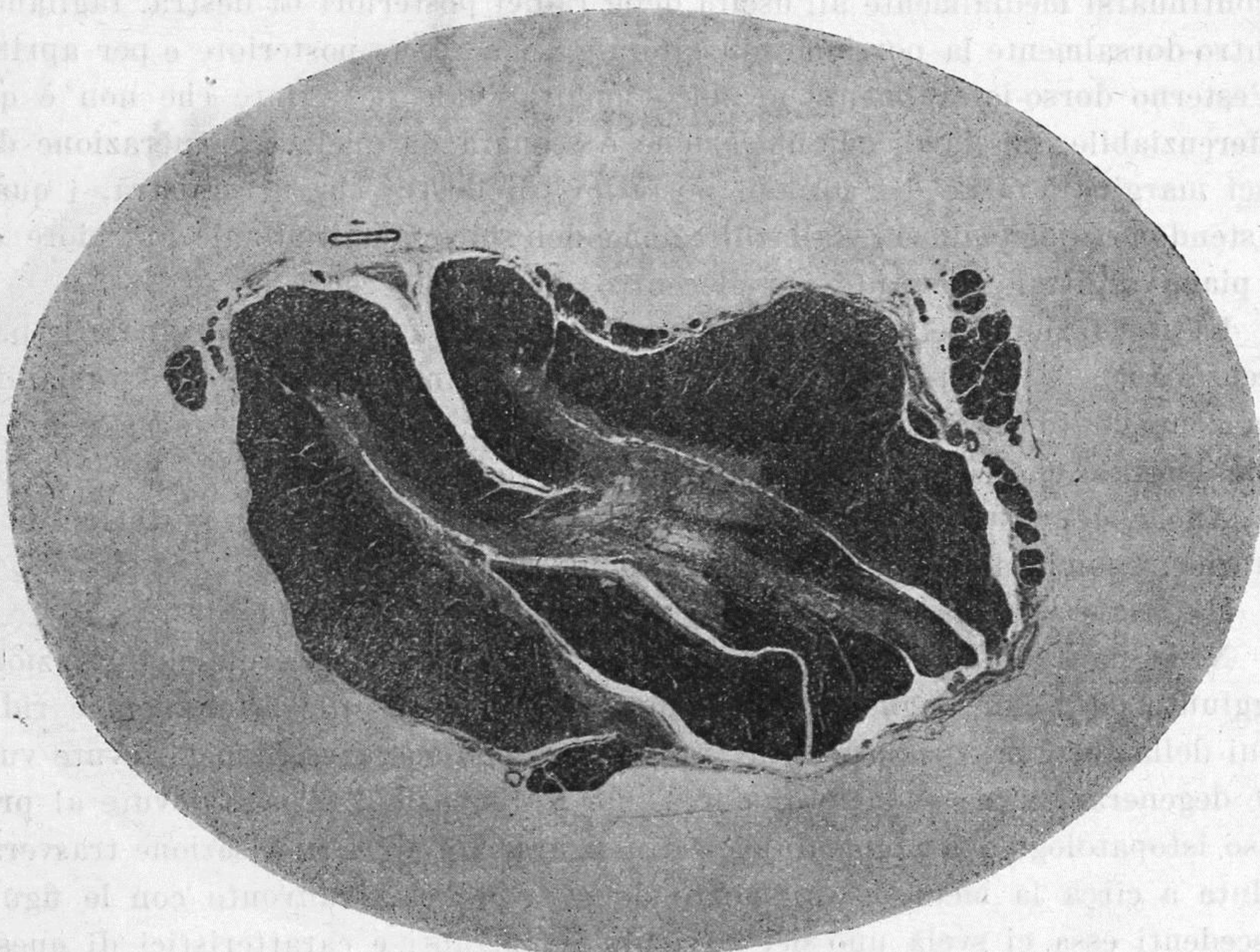


Fig. III.

si vede continuarsi con le radici posteriori, l'altra, più interna, più tozza e più spessa, che è spinta medialmente verso i confini del solco longitudinale posteriore. In mezzo a queste due porzioni si vede insinuarsi un cordone compatto di sostanza bianca, cordone che, molto probabilmente, si è costituito a spese della deformazione che ha sconvolto l'unità anatomica del cordone posteriore di sinistra.

Nel corno anteriore di sinistra si notano tarlature, da quella maggiore dorsale, si partono, in senso medio-dorsale, altre screpolature che poi si riuniscono in un'ampia fenditura, la quale si svolge nel tratto del corno posteriore spintosi medialmente, fenditura che si continua in un'altra più sottile che taglia ventro-dorsalmente la sostanza bianca del cordone posteriore di sinistra; detta fenditura, dorsalmente, si apre all'esterno.

Da questo lato a contornare latero-medialmente la porzione esterna del corno posteriore si nota nella figura una sottile listarella bianca, che appare una fenditura, ma non lo è in realtà; detta listarella è costituita da un grosso coltrone di tessuto connettivo ispessito, connettivo in parte di origine meningeo, insinuatosi profondamente, per il rovesciamento dorso-ventrale di porzione del cordone posteriore di sinistra, che ha tratto con sé sui propri margini coltroni di tessuto connettivo meningeo.

A destra è chiaramente visibile una stretta fenditura, che, dalla porzione dorsale del corno anteriore, si continua dorso-lateralmente quasi costeggiando i margini di sostanza grigia per portarsi lungo il corno posteriore sottilissimo e continuarsi medialmente all'uscita delle radici posteriori di destra, tagliando ventro-dorsalmente la porzione più laterale del cordone posteriore e per aprirsi all'esterno dorso-lateralmente al solco longitudinale posteriore che non è qui differenziabile, ma la di cui ubicazione è segnata da quella degenerazione dei fasci marginali tanto dei cordoni posteriori di destra che di sinistra, i quali si stendono diagonalmente alla direzione del solco longitudinale anteriore ed al piano sagittale passante per il centro del canale centrale.

La rarefazione della sostanza bianca continua ad essere marginale a preferenza anche a questo livello, la estensione e la intensità di essa è variabile, una zona molto marcata si nota nella porzione dorso-mediale esterna del cordone laterale che confina con il corno posteriore di sinistra.

Anche a questo livello, sottilissime ed atrofiche le radici posteriori e le anteriori, non è l'atrofia proporzionalmente distribuita.

Il canale centrale è spinto dorsalmente e lateralmente a destra.

Nella figura *quarta* si riporta un esemplare della notevole deformazione raggiunta da alcuni segmenti del midollo in relazione alle alterazioni e riduzioni della sostanza grigia ed alle rarefazioni della sostanza bianca dovute vuoi alle degenerazioni secondarie di fibre, vuoi a distruzioni di esse dovute al processo istopatologico fondamentale. Detta figura riproduce una sezione trasversa caduta a circa la metà del segmento dorsale. Messa a raffronto con le figure precedenti essa ci svela uno dei fatti più importanti e caratteristici di questi processi anatomici e cioè che il polimorfismo nella morfologia del midollo non si rileva solamente nei differenti segmenti del midollo, ma in tratti molto ravvicinati di un medesimo segmento. In ogni tratto del midollo noi troviamo tappe differenti con esiti variabili di un medesimo processo morboso. Nelle sezioni riprodotte nelle figure precedenti noi abbiamo constatato prevalere formazioni di cavità e di fenditure, in questa vediamo prevalere le atrofie vuoi della sostanza grigia, vuoi di quella bianca, associate a scarse formazioni cavitatarie, quindi tali atrofie non sono in relazione con la formazione di queste. A questo livello sempre nell'ambito della sostanza grigia troviamo tarlature aventi la medesima sede, la medesima direzione ed estensione delle cavità notate nel segmento cervicale. A questo livello prevalgono le deformazioni nella disposizione anatomica delle parti, e questo fenomeno raggiunge il massimo grado nella metà destra del midollo; qui sembra che la porzione intermedia delle

corni della sostanza grigia di destra si sia straordinariamente allungata in senso laterale, e la testa del corno anteriore e l'estremità radicolare del corno posteriore omolaterale sonosi ravvicinate tanto in senso dorso-ventrale da rendere difficile la loro differenziazione e la loro identificazione, la quale ci viene facilitata dalla emergenza delle radici posteriori. Nella medesima direzione si trova deformata tutta la metà laterale destra del midollo, qui i corni di destra sono stati come schiacciati dorso-ventralmente e quindi appaiono come stirati lateralmente. A questo livello, come nei livelli precedenti, noi vediamo che il segmento trasverso della sostanza grigia è il meno colpito e non vediamo partecipazione al processo del canale centrale.

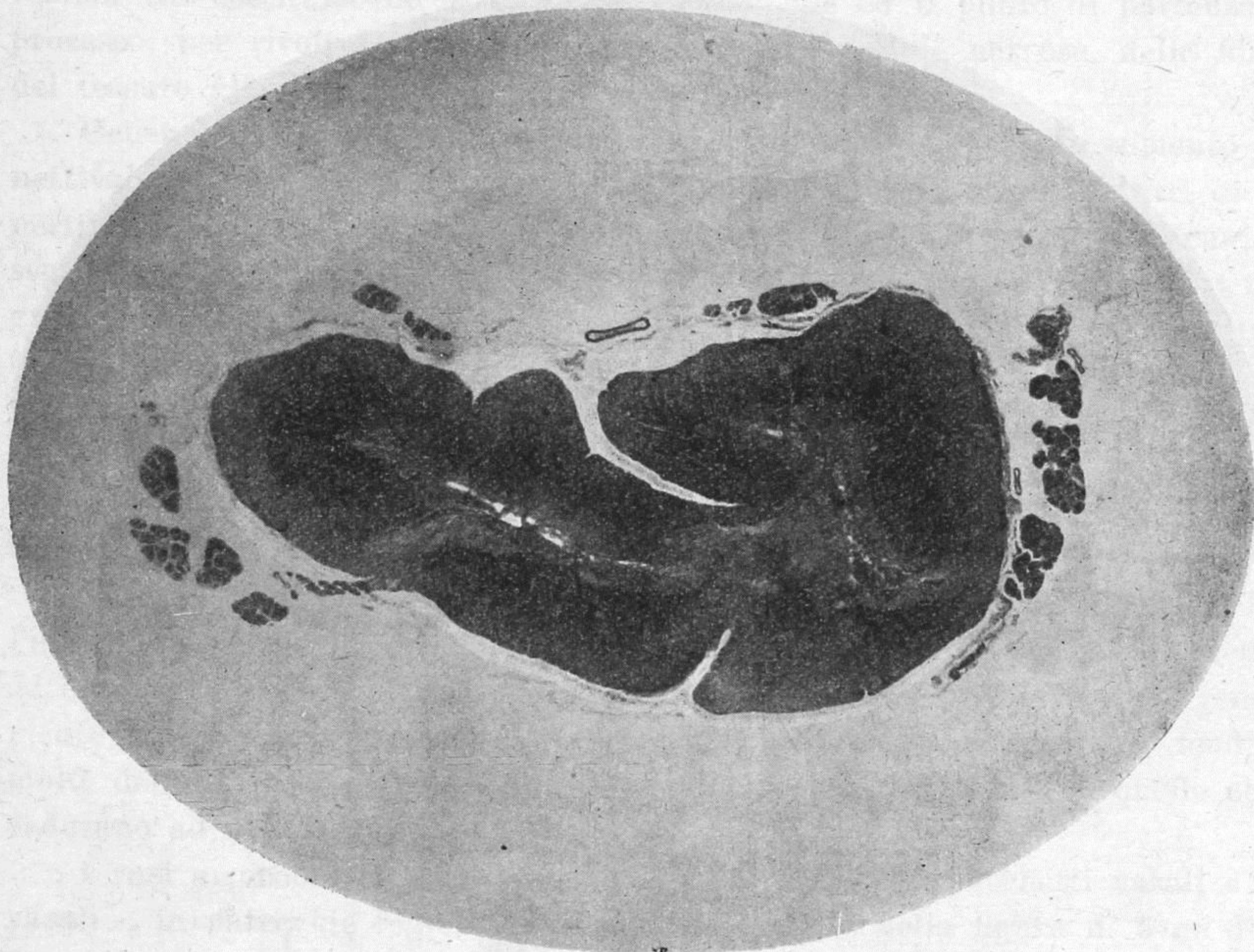


Fig. IV.

Notasi altresì in questa sezione una più accentuata rarefazione marginale in tutta la periferia della sostanza bianca con intensità maggiore delle sezioni di sinistra; sottili, ridotte di numero ed atrofiche le radici posteriori e più gravemente quelle anteriori che in alcuni segmenti sono appena visibili.

Nella figura *quinta* che riproduce una sezione trasversale caduta alla metà del segmento lombare vediamo tornare la disposizione delle cavità e fenditure che riscontrammo nel segmento cervicale. La metà sinistra del midollo è la porzione meno compromessa nelle sue parti; la cavità allungata si contiene nell'ambito delle corna della sostanza grigia, a destra essa è più ampia, più frastagliata, nel margine laterale ha una direzione ad arco con convessità laterale; non segue la direzione delle corna, nè si continua nella sostanza grigia,

sconfina bensì nell'ambito della sostanza bianca dorsalmente, ridotta ad una sottile fenditura, fino a raggiungere la periferia del midollo lateralmente al solco longitudinale anteriore; posteriormente si apre in ampia fessura nello spessore dei cordoni posteriori e trasversalmente ad essi aprendosi all'esterno sul margine destro confinante il solco longitudinale posteriore. Nella metà destra della sezione si nota il corno posteriore frastagliato da screpolature, ridotto di volume, spinto lateralmente all'esterno.

A questo livello è evidente l'atrofia, *in toto*, che colpisce tutto il midollo, è meno marcata la rarefazione marginale della sostanza bianca, questa è gravissima sui margini dei cordoni posteriori prospicienti il solco longitudinale

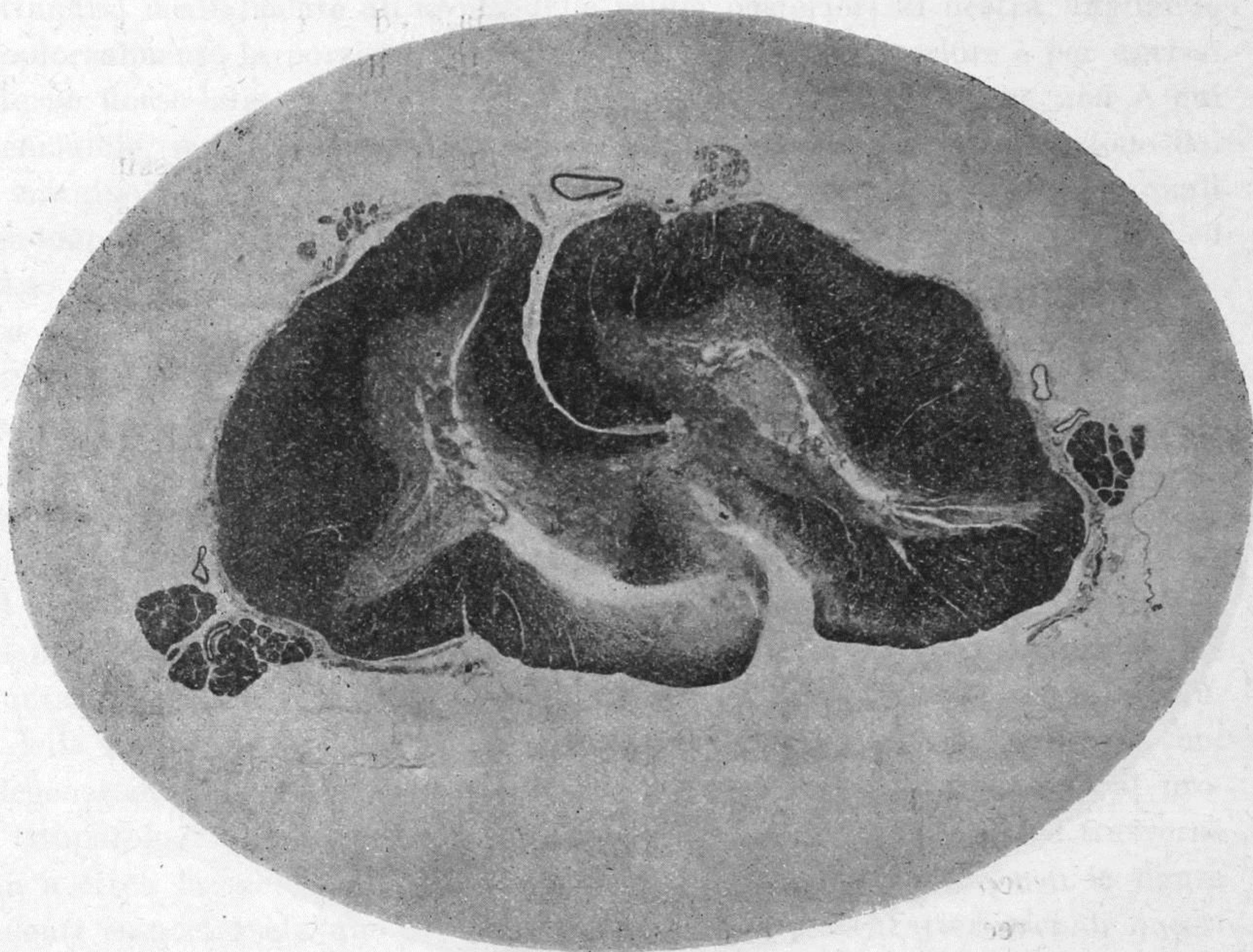


Fig. V.

posteriore; il processo qui ha invaso anche il segmento trasverso della sostanza grigia, risparmiando il canale centrale.

Le sopradette fenditure non si notarono visibili macroscopicamente nè nel segmento dell'epicono, nè in quello del cono midollare.

Si constatò il reperto di una bronco-polmonite ipostatica bilaterale, ateromatia cardio-renale, rene atrofico bilateralmente.

Guidati da erronei preconcetti dottrinari non esitammo, di fronte a questo reperto anatomo-patologico grossolano, a fare diagnosi di siringomielia; ma l'esame istologico del midollo ci dimostrò essere stati noi traviati nel giudizio da false premesse e da più fallaci caratteri anatomici, avendoci svelato essere i caratteri istopatologici di questa malattia quelli di una poliomielite cronica.

**

Il midollo fu nei suoi vari segmenti fissato in alcool, nel mordente, in formolo, nel liquido di Müller e furono, dopo inclusione, colorate le sezioni con il metodo di Nissl, di v. Gieson, di Weigert per la glia, e col metodo di Weigert-Pal; si praticò anche la colorazione specifica delle fibre elastiche.

Le lesioni istologiche non presentarono nei vari segmenti i medesimi caratteri perchè il processo anatomo-patologico, non era distribuito uniformemente nel midollo, e perchè in vari segmenti ed in uno stesso segmento il processo si presentò a varie tappe del suo sviluppo. La descrizione del reperto si rivolgerà dapprima sulle alterazioni dei vasi e del tessuto connettivo, alterazioni che costituiscono la parte più sostanziale ed il punto di partenza del processo, per rivolgersi poi alle condizioni delle cellule nervose, delle fibre e del tessuto gliale.

Generalmente predominò in tutte le lesioni midollari l'ispessimento connettivale, ispessimento che interessava non soltanto la pia ma i setti di connettivo che seguono i vasi nel loro decorso, ispessimento che, in alcuni dei segmenti, proiettò all'esterno la distribuzione vasale in ragione della loro topografia e disegnò all'evidenza la disposizione del tessuto connettivo vasale interfascicolare nei cordoni della sostanza bianca. Si è parlato di topografia vasale, ed invero si videro prevalentemente colpiti i campi di distribuzione dell'arteria del solco anteriore e quelli dei *vasa corona*. In relazione a ciò si osservò essere la sostanza grigia del midollo la sede preferita del processo insieme alla zona periferica midollare della sostanza bianca, irrorata dai *vasa corona*.

Ciò premesso giova fermarsi sulle alterazioni dei vasi: in generale colpiva l'abbondanza delle sezioni vasali immerse in densi strati di tessuto connettivo, ed era degno anche di rilievo il fatto che là ove erano grossi vasi ivi generalmente si cominciavano a notare fenditure nella sostanza nervosa, fenditure molte delle quali di percezione microscopica, da cui si risaliva a quelle che si vedevano ad occhio nudo.

I vasi a piccolo calibro erano per lo più riuniti in pacchetti vasali « isole vasali », in parecchie regioni erano numerosissimi: nella figura n. 6 ne diamo un esemplare. Circa la loro struttura scorgemmo alterazioni uniformi nelle loro pareti, in alcuni e specialmente in quelli là dove il processo di atrofia non era avanzato, si notò un ispessimento notevole dell'avventizia, la quale formava un manicotto perivasale molto spesso: ispessimenti connettivali (v. fig. 6^a) costituiti da stratificazioni fibrose ondulate che si coloravano in rosa pallido con il carminio ed in rosso vivo con la fucsina acida.

Nei vasi, ove questo ispessimento avventiziale era dimostrabile, si notò appena accennato l'inizio di una soluzione di continuo che prendeva origine dallo spazio linfatico perivasale ingrandito; in altri vasi che si mostravano isolati in mezzo a vaste spaccature non si scorgeva più l'avventizia compatta, questa al contrario appariva disorganizzata, ridotta a frammenti, priva di qualsiasi differenziazione morfologica; a volte gli strati più periferici dell'avventizia disorganizzata si presentavano addossati alla parete della cavità che

contornava il vaso e quelli più centrali rimanevano addossati ancora alla tunica interna.

Noi riscontrammo, nella sostanza grigia a preferenza, vasellini con infiltrazione corpuscolare dell'avventizia, vasi con ipertrofia fibrosa avventiziale, vasi con tutte le pareti ispessite, con erosione dell'endotelio vasale, con stravasi fra le tuniche (v. fig. 6^a), molte emorragie capillari, frequentissimi i trombi, frequentissime le emorragie nei vasi di medio calibro di cui diamo un esemplare nella figura settima (v. fig. 7^a) (che è la riproduzione fotografica di una emorragia della sostanza grigia midollare, segmento dorsale con formazione di spaccature), frequente la degenerazione ialina di tutte le tuniche.

Il lume vasale generalmente molto ampio; il numero dei capillari del midollo in alcune regioni appariva maggiore dell'ordinario.



Fig. VI.

Altra alterazione fondamentale constatata al reperto istologico fu l'*ipertrofia lussureggiante del tessuto connettivo*, nei preparati in cui il midollo non aveva subito gravi deformazioni ed in cui il processo anatomico era più giovane e maggiormente localizzato. In questi si notò la sostanza bianca del midollo ed anche quella grigia intersecate, in vario senso, da spessi tralci di tessuto connettivo molto stratificato, tessuto fibroso, non infiltrato, di aspetto uniforme, sinuoso, nastriforme, a volte ripiegato a festoni su sè stesso. Questi strati connettivali ispessiti si confondevano e si continuavano con le stratificazioni fibrose dell'avventizia vasale sì da non differenziarsi l'uno dall'altro; però non è da credere che non si rinvenissero tralci connettivali che si prolungassero al di fuori della zona avventiziale, questi anzi erano numerosissimi e stavano, per lo più, interpolati fra un vaso e l'altro o tra due gruppi di vasi. Alla periferia, giacchè seguivano il decorso vasale, questi tralci connettivali

avevano una disposizione raggiata; nel centro della sostanza grigia non mantenevano una disposizione costante. Soventi fu dato di notare tali sepimenti prendere rapporto con la pia madre, la quale, a sua volta, si presentò ispessita e molto vascolarizzata, e tali rapporti erano più frequenti e costanti all'uscita dal midollo delle radici posteriori, meno al punto di uscita delle radici anteriori.

Fu dato anche frequentemente notare come il fortuito incontro di detti sepimenti, aventi direzione differente, riuscisse a costituire degli anelli e delle



Fig. VII.

cinture connettivali ispessite entro cui rimanevano costrette zone del tessuto midollare, condannate nell'evoluzione del processo a dissolversi in preda a processi involutivi di demielinizzazione. Nelle stratificazioni connettivali giovani la reazione ai colori, e propriamente al micro-carminio ed alla fucsina-acida era uniforme, ma nei tralci in cui era manifesta la disgregazione, la colorazione, oltre a perdere di intensità, non era uniformemente diffusa, quella al micro-carminio mostrava nelle stratificazioni più periferiche colorazione pallidissima, sì che le fibre avevano aspetto ialino, e questo stesso genere di fibre si colorava in viola pallido con la fucsina.

Questa variazione di colore, con ogni probabilità, era dovuta ad uno stato anatomico differente degli strati fibrosi, o ad una vera degenerazione dei medesimi.

Nelle fenditure da noi descritte, vuoi in quelle della sostanza grigia, che in quelle della sostanza bianca midollare, si notarono sottili strati di tessuto connettivo, addossati ai margini delle medesime, che presentarono tutt'intorno una infiltrazione gliale più densa sì da costituire una vera gliosi marginale. Nell'interno delle fenditure si notarono nastri di tessuto connettivo disorganizzati, accompagnati a vasi, sì da formare dei setti endo-cavitari, vaso-connettivali; vi erano inoltre numerosi tralci fibrosi ialini in dissoluzione, corpuscoli e granuli amorfi, a volte accumulo di globuli rossi e bianchi; non mancavano fenditure vastissime nelle quali non si ravvisavano più vasi. I margini delle fenditure, specie là ove non esistevano stratificazioni marginali di connettivo si presentarono frastagliati; screpolati dove la degenerazione del tessuto nervoso era più grave ed a contorni lineari; ove tale degenerazione era appena accennata. Nell'interno di questi setti connettivali non furono dimostrabili fibre elastiche, dimostrate da Thomas e Hauser, nè fu dato di dimostrare fibre muscolari; quelle messe in luce nel 1912 da Thomas e Quercy.

Le pareti di dette fenditure non erano, in nessun punto, coperte da epitelio ependimario, il canale centrale non si notava dilatato ed invaso da processi proliferativi; nei segmenti di più grave deformazione morfologica del midollo, il canale centrale si era spostato anch'esso, senza presentare alterazioni istopatologiche dimostrabili. La fenditura e le cavità erano, da per ogni dove, indipendenti dal canale centrale.

Nei tagli dove erano residue cellule nervose ed in quelli dove le masse nucleari erano rimaste apparentemente integre, noi, osservando le cellule nei preparati alla Nissl, potemmo seguire nei varî elementi le varie tappe del processo atrofico cellulare dalla cromatolisi iniziale al disfacimento polverulento delle cellule nervose a seconda l'età del processo morboso. Quasi da per ogni dove trovammo turbata la cito-architettura cellulare in armonia con l'usuramento più o meno esteso della sostanza grigia e con la deformazione morfologica della colonna grigia centrale della midolla. Alcune cellule nervose erano raggrinzate e deformate nei contorni, ridotte di volume con più o meno ampio alone pericellulare; in scarso numero di cellule si differenziavano i corpi tigroidi; il corpo cellulare, nella gran parte degli elementi che riescivano a differenziarsi, si colorava debolmente, aveva un aspetto omogeneo e finamente granuloso; molto estese, in molte di esse, erano le aree pigmentarie; non si notarono, nella gran parte, prolungamenti del corpo cellulare.

I nuclei nel maggior numero di cellule si erano resi eccentrici, deformati e spostati verso la periferia del corpo cellulare; in alcune di esse era ingrandito, fortemente colorato e con distinto nucleolo; nella grande maggioranza il nucleo si colorava scarsamente, non presentava nucleolo differenziabile; in alcune cellule il nucleo aveva assunto il medesimo aspetto polverulento del protoplasma; alcune erano raggrinzate fortemente, altre accartocciate su se stesse; altre ri-

dotte ad ammassi informi di sostanza accantonata nelle proprie areole; molte di queste si presentavano prive affatto di contenuto cellulare. Le alterazioni delle cellule nervose erano quelle proprie dei processi atrofici cronici.

Nei preparati colorati alla Weigert-Pal non furono osservate degenerazioni e rarefazioni dei fasci a distribuzione sistemica. Estese zone di rarefazione contornavano i margini delle spaccature e delle cavità, campi di rarefazione fibrosa si venivano centralizzando intorno ai vasi e là dove si rinvenivano stratificazioni connettivali. In questi campi di rarefazione con le colorazioni speciali per la glia noi potevamo constatare esservi in essi processi di demielizzazione di fibre nervose che andavano all'atrofia ed alla mortificazione, fino alla scomparsa in mezzo ad un rigoglioso sviluppo di glia fibrosa.

La reazione gliare era vivacissima là dove vi erano tessuti connettivi ipertrofici, quindi nelle zone sotto-meningee, intorno ai vasi, lungo i tralci di tessuto connettivo, più vivace nella zona di Lissaner e propriamente nel solco laterale posteriore, all'uscita delle radici. Lungo i margini delle fessure e delle cavità si notava sviluppo rigoglioso di glia, in quelle più ampie ed a margini più erosi questa zona di ipergliososi non si notava.

La reazione gliare nei preparati alla Weigert ed in quelli all'Alzheimer fu lieve e si rivelò costituita da elementi astrocitici; il reticolo gliare era appena appariscente. Non si notarono elementi protoplasmatici. Ispessiti, nelle zone ove il processo era meno antico, i sepimenti fibrosi gliali interfibrillari, sepimenti che si riscontrarono ripieni di corpi di riempimento (*Erfüllcorpchen*).

In alcune aree della sostanza bianca si notava un elegante reticolo gliare di aspetto areolare, senza che potesse essere dimostrata la presenza nelle areole di fibre nervose. Questa ipertrofia gliale localizzata lungo i connettivi ipertrofici depone per una gliosi reattiva.

Per la estesa e considerevole scomparsa di elementi nervosi vuoti nella sostanza grigia che in quella bianca, risultava un vario adattamento nelle aree degli elementi nervosi scomparsi, determinando deformazione nelle parti costitutive del midollo, per cui la sostanza grigia con i relativi aggruppamenti nucleari si trovavano spostati fuori della loro posizione normale, ed in alcuni segmenti del midollo, come, ad es., in quelli prossimali del segmento dorsale (v. fig. 3^a) ed in quelli distali (v. fig. 4^a), le deformazioni erano tali da rendere difficile l'orientamento di interpretazione delle singole formazioni anatomiche.

Le lesioni anatomiche colpirono prevalentemente le colonne nucleari della sostanza grigia del segmento cervicale e di quello lombo-sacrale, in tali segmenti il processo era più antico; più giovine, all'opposto, il processo istopatologico fu notato nel segmento dorsale del midollo, dove prevalsero i processi emorragici e quelli di trombosi, e meno i processi cavitari.

* * *

Poche parole di commento bastano ad illustrare il reperto istopatologico su descritto: la sostanza grigia del midollo fu la sede primitiva del processo morboso; a dimostrarlo, oltre ai fatti anatomici raccolti, vi sono i fenomeni

clinici costituiti, a preferenza, da processi atrofici progressivi muscolari a distribuzione radicolare negli arti superiori ed inferiori.

Il tessuto elettivamente colpito in questo processo anatomico fu quello connettivale; in esso notammo la tendenza alla ipertrofia fibrosa, proliferante, che riscontrammo vuoi nell'avventizia vasale, vuoi nei tralci di tessuto connettivo che accompagnavano i vasi. Ma, oltre a ciò, notammo, benchè in scarso numero, vasi con infiltrazioni avventiziali nucleari, trovammo vasi trombizzati, emorragie capillari, stravasi, focolai di malacie, notevole aumento di capillari, specie nella sostanza grigia; constatammo anche ispessimento e degenerazione delle tuniche vasali, usuramento endoteliale, nonchè usuramento e disfacimento anche dei coltroni fibrosi che avvolgevano i vasi a guisa di manicotto.

Ci siamo fermati a preferenza a raggruppare i caratteri delle alterazioni vasali perchè sono desse che ne danno la definizione generica e specifica della malattia. Le tre fasi diverse attraverso le quali sono passati i processi avventiziali sono quella infiltrativa iniziale, quella organizzante o fibrosa, e quella involutiva di degenerazione e di mortificazione dei processi vasali. Alle dipendenze di tali fasi sono quei fenomeni correlativi della malattia, quali i trombi, le emorragie e gli stravasi, corollari di uno stesso processo, ed elementi essi stessi di irritazione meccanica e provocatori di stati flogistici dissolventi il tessuto nervoso.

Questi elementi ci autorizzano a definire questo processo una flogosimeso dermica organizzante cronicissima del midollo spinale; e ciò affermiamo, non soltanto in base al reperto vasale, ma anche in base alla natura della reazione gliare, reazione gliare che qui fu tenuissima ed estrinsecantesi soltanto ai confini dei tessuti mesodermici, alla periferia dei focolai ischemici od emorragici, con elementi che non sono quelli della flogosi acuta e neppure quelli delle reazioni gliari lussureggianti, le quali stanno a definire alcuni processi flogistici del genere delle sclerosi spinali. Le alterazioni degli elementi nervosi di fronte al carattere mesodermico della malattia sono conseguenziarie della malattia vasale, perciò trovammo che la malattia seguiva la distribuzione topografica dei vasi, ed invero le alterazioni cellulari e fibrose, le maggiori mortificazioni ebbero sede nella sostanza grigia, la quale ha più ricca irrorazione capillare.

Questa fibrosi mesodermica fu segnalata da Thomas e Hauser nel 1904 (1) e da Thomas e Quercy nel 1909 (2) a definire reperti istopatologici di siringomieli; i due primi autori, fra i caratteri specifici di tale reperto, riconobbero anche uno sviluppo esuberante di fibre elastiche nei connettivi avventiziali; Thomas e Quercy inoltre credettero di riconoscere, in prossimità dei connettivi, anche fibre muscolari; ma tali caratteri non potettero essere confermati dal mio reperto.

Premessa la natura flogistica di tali processi morbosi, non vi è chi non vegga come erroneamente siano state inglobate queste forme nel capitolo delle siringomieli, ciò fu riconosciuto già da Dejerine e Thomas (3), fin da quando la diagnosi anatomica di questo gruppo di malattie si faceva sul criterio empirico della presenza o meno di cavità midollari; nonchè da Schlesinger (4) e

Raymond (5), da Thomas ed Hauser, da Hauser e Quercy, che richiamarono l'attenzione sulle alterazioni vasali, definendo processo flogistico quello che dava luogo a questa sorta di malattia nella quale le cavità sono esiti terminali di processi flogistici, non elementi patognomonici sufficienti a definire un processo anatomico e tanto meno a differenziare una malattia. Nel mio reperto le cavità e le spaccature nella sostanza del midollo risultano dalla mortificazione di aree midollari alla dipendenza di processi vasali che, per la tendenza ai processi emorragici estesa fin agli estremi confini dei capillari terminali, non rendono possibili reazioni nei tessuti, atte a colmare le perdite di sostanza stabilitesi in conseguenza del dissolvimento delle molteplici necrosi ischemiche od emorragiche.

Alla luce di tali reperti, noi non possiamo esimerci dal considerare queste forme cavitare del midollo spinale quali esiti di mieliti croniche e di separarle dal capitolo delle siringomielie, le quali, come diremo più appresso, sono definite da uno specifico reperto anatomo-patologico e da una specifica sindrome clinica. Ci inducemmo a definire empiricamente questa malattia con la denominazione di pseudo-siringomielia, dappoichè questi problemi ancora non sono esattamente e definitivamente risolti, e cioè, ancora il capitolo delle poliomieliti croniche, dove, io credo, queste pseudoforme di siringomielie dovrebbero avere definitivo domicilio, dev'essere riveduto e corretto. Le siringomielie molto materiale devono restituire a quello delle mieliti, e propriamente dalle siringomielie devono esulare tutte quelle forme cavitare del midollo spinale nettamente flogistiche. Forme che noi, per il momento, inquadrriamo nel capitolo speciale delle pseudo-siringomielie, capitolo che rappresenta una stazione di smistamento temporanea, dove le varie forme devono essere nettamente identificate e successivamente, razionalmente classificate.

Dejerine, partendo da criteri, del tutto empirici, aveva già adottati criteri analoghi a quelli, da noi enunciati, quando intese a raggruppare sotto la denominazione di « siringomielie false » quelle forme cavitare del midollo, esiti di mieliti traumatiche, di idromieliti, di ematomielie; malattie codeste le quali, pur potendo presentare sindromi cliniche analoghe a quelle delle siringomielie vere, si differenziano da queste per l'essenza del processo anatomo-patologico; dappoichè, come vedremo in appresso, nelle siringomielie *genuine* o *vere*, il processo anatomico è sempre alle dipendenze di processi ependimali del canale centrale.

Forme cavitare del midollo possono essere alle dipendenze di processi sclerotici midollari; anche queste sono pseudo-siringomielie che, col tempo, devono trovare stabile sede nel capitolo delle sclerosi cerebro-spinali: per le medesime ragioni, per le quali, la forma, da noi descritta, dovrà trovar posto tra le poliomieliti croniche.

Il Petren nel 1909 (6) ha infatti illustrato clinicamente ed anatomicamente alcune di codeste forme; egli le giudicò processi midollari di natura flogistica; ma più che inquadrarle fra le poliomieliti croniche sclerotiche preferì assegnarle un posto particolare nel capitolo delle siringomielie, individualizzando una particolare forma siringomielica che definì sclerotica.

È ozioso fermarsi sulle differenziazioni *cliniche* di queste forme di sirin-
gomieliie sclerotiche; dappoichè i reperti che si leggono nella letteratura ci
danno sindromi polimorfe e mal definite; io ebbi, in questo caso, un quadro
clinico spurio di poliomielite cronica definito dalla sindrome Aran-Duchènne
associato a disturbi sensitivi, da tal punto di vista non posso portare elementi
nuovi di giudizio. Posso affermare però che questa malattia può presentare ana-
logie cliniche con le sirin-
gomieliie sclerotiche del Petren; dappoichè ha comune
con esse il disordine sensitivo a topografia variabile ed incostante; ma se ne
allontana, nel tempo stesso, per la lunghissima durata, per la sua delimitazione
al midollo spinale; caratteri codesti non divisi dalle forme di sirin-
gomieliie sclerotiche che, in genere, sono di più breve durata e non sono rigorosamente cir-
coscritte al midollo, dappoichè se, agli effetti anatomici, entrambe queste ma-
lattie possono condurre a formazioni di cavità, la loro patogenesi è differente
per il prevalere nelle sclerosi le tare ereditarie e le anomalie strutturali con-
genite nella costituzione dei tessuti nervosi.

Clinicamente, per il cointeressamento delle radici posteriori e della so-
stanza bianca del midollo questa forma di poliomielite si differenzia da quelle
che hanno per fenomenologia la sindrome atrofica Aran-Duchènne pura; questa
che, dal punto di vista anatomico, conserva più il carattere di malattia siste-
mica, non ha i disordini sensitivi dell'altra, sintomi sensitivi che sono i rive-
latori dell'origine pseudo-sistemica della sindrome Aran-Duchènne; e che, in
questi casi, si elevano alla dignità di note differenziali atte ad illustrare e sele-
zionare le malattie sistemiche neuropatologiche sulla base delle rispettive va-
rietà anatomico-patologiche.

Ciò premesso, preferisco fermarmi sul problema anatomico ed, a tal propo-
sito, a me piace domandarmi se la natura della flogosi che illustro sia o pur
no una flogosi sclerotica, sì da autorizzarci a riconoscere in essa una varietà
particolare di sirin-
gomieliia e cioè la *sclerotica*.

Io non credo che, la malattia che illustro, possa essere diagnosticata, dal
punto di vista anatomico, una flogosi sclerotica, dappoichè nei processi flogi-
stici di sclerosi cerebrali e spinali, noi siamo abituati a riconoscere oltre ad
elementi di infiltrazioni vasali, processi di gliosi reattivi lussureggianti, sì da
costituire delle vere gliosi spinali e cerebrali che tengono in sott'ordine, dal
punto di vista dei valori patogenetici, le atrofie secondarie degli elementi ner-
vosi propriamente detti, le quali sono comuni tanto alle flogosi semplici che a
quelle sclerotiche. Nelle flogosi sclerotiche noi tendiamo a riconoscere un pro-
cesso reattivo irritativo preminente e preponderante dei tessuti nervosi intersti-
ziali, reazioni che mancano nell'altra categoria di flogosi croniche del cervello o
del midollo di cui un esemplare abbiamo, nel nostro caso, il quale non solo non
rappresenta un processo flogistico sclerotico e neppure un processo flogistico
semplice, come può aversi nei comuni processi infiltrativi mielitici ed encefali-
tici: qui noi ci troviamo di fronte a processi flogistici prevalentemente meso-
dermici e vasali complicantisi con processi di trombosi e con processi emorra-
gici, fattori essenziali della formazione delle cavità; questa tendenza alla
organizzazione degli infiltrati mesodermici ed alle emorragie sono caratteri i

quali potranno, al postutto, definire una varietà di poliomielite cronicissima, ma non certo possono riportarsi a processi sclerotici essendo stata appena accennata la reazione gliare, la quale non ha sconfinato e dilagato al di là dei confini marginali dei focolai irritativi e dai margini dei tessuti mesodermici. Non basta: nelle flogosi sclerotiche le infiltrazioni vasali possono essere prevalentemente ematiche ed ematiche e gliari, cioè di natura mista; non riscontrammo mai nelle flogosi sclerotiche i coltroni fibrosi perivasali quali si riscontrarono nel nostro caso; aggiungi poi che i processi sclerotici si sviluppano prevalentemente in midolli od in cervelli di individui di giovine età nei quali non mancano le gravi tare ereditarie, le quali, alla loro volta, stabiliscono, in condizioni ordinarie, un'inversione dei valori biologici fra gli elementi nervosi propriamente detti ed i tessuti gliari, ditalchè, in via patologica, la glia riprendendo un'iperattività riproduttiva embrionale travolge ed ostacola la vitalità e lo sviluppo delle cellule e fibre nervose propriamente dette. Nelle sclerosi sono pure frequenti le porosità, le cavità, le spaccature midollari e cerebrali, ma non raggiungono mai le proporzioni constatate nel nostro reperto dove macroscopicamente si notavano le estese spaccature e crinature del midollo e la tarlatura della sostanza grigia, sì da essersi perduta la continuità e la unità del tessuto midollare, divenuto di consistenza elastica e facile a sfibrarsi e disgregarsi, al punto che noi dovemmo contenerlo perifericamente con dei fili di seta per mantenere l'integrità e l'unità anatomica.

Sono dunque i caratteri della gliosi reattiva che stanno a definire le flogosi sclerotiche del tessuto nervoso; caratteri che mancando nel nostro reperto, non ci consentono di poter affermare appartenere questo caso alle forme di sirin-gomielie sclerotiche ammesse dal Petren. Con ciò non neghiamo l'eventualità che milieti sclerotiche possano condurre a formazioni di spaccature e cavità midollari, analoghe a quelle riscontrate nel caso nostro; la nostra esperienza ci ammaestra anzi essere la frequenza di spaccature e di cavità midollari e cerebrali uno dei caratteri delle sclerosi cronicissime dell'asse cerebro-spinale; ma, ripetiamo, nelle sclerosi le crinature, gli ampi spazi perivasali sono soltanto di constatazione microscopica; analogie con la nostra forma possono aversi bensì in quelle porosità della sostanza grigia delle corna che io riscontrai frequentemente anche in molti casi di sclerosi cerebro-spinali. È da notare, a carico della sclerosi, che in esse possono trovarsi circoscritte dilatazioni del canale centrale con diverticoli verso le corna, ma non raggiungono desse nè le proporzioni di quelle che sogliamo riscontrare nelle sirin-gomielie vere o gliomatose, nè hanno di queste la progressività di sviluppo.

Nel caso nostro il canale centrale si riscontrò sempre integro, ed è questo un carattere negativo importantissimo di differenziamento di questa pseudo-siringomielia da poliomielite vuoi dalle analoghe forme sclerotiche in cui non mancano ependimiti e periependimiti, vuoi dalle sirin-gomielie vere, nelle quali, come si dirà, il processo si inizia e si esaurisce nel canale centrale.

Non abbiamo la pretesa, differenziando questo reperto, di voler negare la esistenza di quell'altre categorie di pseudo-siringomielie, quali sono quelle a forma sclerotica descritte dal Petren; noi tendiamo a selezionare maggiormente

queste forme pseudo-siringomieliche, prescindendo dai criteri empirici della presenza o meno di cavità, le quali non sono valori anatomo-patologici sui quali possa razionalmente fondarsi una classifica di malattie di tanta importanza e di così oscura patogenesi.

Le ragioni su esposte ci portano a diagnosticare la malattia di questo midollo una poliomielite ipertrofica cronica di origine mesodermica; mielite a decorso lentissimo e lunghissimo, che porta alla formazione di cavità e di spaccature lungo tutta la lunghezza del midollo spinale; cavità e spaccature che, come risultò, nel nostro reperto, ebbero sedi elettive nel segmento cervicale e sacro-lombare del midollo a testimoniare essere stati questi segmenti le sedi di elezione della malattia, essendo essi i centri di maggiore attività funzionale e quindi le sedi midollari di una più ricca e più attiva irrorazione sanguigna, dovendo detti centri alimentare le energie funzionali e trofiche degli arti superiori e di quelli inferiori, strumenti di tutta la nostra vita volitiva specializzata, a differenza degli altri segmenti spinali che governano organi di vita vegetativa o di vita volitiva più elementare.

In ciò i fatti anatomici illustrano a meraviglia il decorso e la natura della sindrome clinica; qui le atrofie si iniziarono negli arti superiori e poi si estesero a quelli inferiori, furono progressive così come progressivi furono i processi istopatologici; le atrofie condussero, in secondo tempo, alle forme paralitiche degli arti, per le degenerazioni secondarie che colpirono le radici anteriori, in seguito all'interessamento delle colonne nucleari delle corna anteriori; radici anteriori molto più compromesse delle posteriori per avere il processo flogistico risparmiato, in parte, le colonne nucleari sensitive di queste.

La grave distruzione di tutta la colonna centrale dalla sostanza grigia midollare con le degenerazioni secondarie collaterali riflettenti i rapporti commessurali anatomici con i fasci di fibre della sostanza bianca midollare ridusse notevolmente lo spessore del midollo e ne deformò gravemente la figurazione anatomica, al punto, da rendere difficile il riconoscimento delle parti; carattere anatomico codesto che accompagna fedelmente le poliomieliti cronicissime.

Abbiamo detto essere la presenza di cavità midollari, bulbari, pontine, ecc. un criterio fallace per la diagnosi di siringomielie, ed invero le cavità del midollo e del cervello possono essere conseguenza di processi anatomo-patologici i più diversi e di natura la più eterogenea. Noi nella presente contingenza l'abbiamo vedute legate a processi flogistici cronicissimi; ma formazioni di cavità midollari riproducti forme di pseudo-siringomielie, aventi però maggiori analogie cliniche con le forme di siringomielie vere, si possono riscontrare, come si è accennato, derivanti da ematomielie, da traumatismi spinali, da idromielie, da vasti rammollimenti, da circoscritti processi ependimali; queste forme clinicamente danno sindromi segmentarie, associate a forme di dissociazioni sensitive, non riproducono mai i quadri classici della poliomielite cronica, come quello riproducte la forma sistemica della malattia di Aran-Duchènne, nè le forme polimorfe delle siringomielie sclerotiche di Petren, nè le forme pseudo-siringomieliche di cui noi illustriamo un esemplare. Riassunte, per sommi capi, le forme di pseudo-siringomielie finora note, non possiamo esimerci di metter di fronte al concetto clinico ed anatomo-patologico delle pseudo-siringomielie,

quello della siringomielia vera; questo raffronto è necessario per valorizzare i caratteri differenziali ed individualizzarne le singole malattie.

Gli studi pubblicati sulle siringomieli *vere* o *gliomatose* sono numerosissimi; però non è mia intenzione riandare a tutta la letteratura dell'argomento, perchè io, con queste osservazioni, ho inteso di portare un modesto contributo a quelle pseudo-siringomieli che sono esiti manifesti di poliomieliti croniche riproducenti, nel quadro clinico, sindromi spurie di malattie sistematiche del midollo spinale. Non posso perciò occuparmi di tutta la ricca letteratura della siringomielia, la di cui esposizione mi porterebbe molto lungi dal mio tema, se di essa io volessi occuparmi. Ormai è generalmente riconosciuto che il processo anatomo-patologico di questa forma è di origine ependimale e peripendimale del canale centrale, e ciò è stato anche recentemente dimostrato da Margulis (7); processi ependimali che mancano assolutamente nelle pseudo-siringomieli, esiti di poliomieliti croniche, che non raggiungono tali proporzioni e tale estensione, le ependimiti che pur qualche volta si trovano associate alle forme pseudo-siringomieliche sclerotiche. In queste forme, come in tutte le flogosi sclerotiche dell'asse cerebro-spinale, possono riscontrarsi interessamenti ependimali, ma questi non sono progressivi come nelle siringomieli vere, non sono localizzati a segmenti midollari come in queste, non conducono a formazioni di cavità o di diverticoli di cavità così grossolane come nella siringomielia classica; in questa i processi flogistici irritativi midollari sono secondari alle gliosi ependimali; nelle forme sclerotiche i processi flogistici della sostanza nervosa sono i processi fondamentali e le ependimiti processi complementari.

Nelle siringomieli *gliomatose* o *vere* perciò si hanno cavità che sono emanazioni del canale centrale, ditalchè le pareti di dette cavità sono ricoperte dallo stesso epitelio ependimale; possono, nelle capricciose vicende anatomo-patologiche, alcuni dei diverticoli costituire anche cavità indipendenti dal canale centrale; ma la loro genesi non può essere dubbia; queste modalità anatomo-patologiche, dovute all'azione contrastante di processi ependimali progressivi e processi mielitici periferici reattivi, hanno dato luogo a reperti di dubbia interpretazione e non è a meravigliare se ancor oggi le dispute sulla patogenesi e sul meccanismo anatomo-patologico sono accese e vivaci e contrastanti. Dispute e dissensi che vertendo sulla genesi delle cavità, investono la genesi della malattia che ha, nella presenza di questa cavità midollare, il fondamentale carattere empirico di differenziamento.

Per un lasso di tempo prevalsero le teorie che considerarono queste cavità indipendenti dal canale centrale, poi seguirono quelle, che ebbero maggiore successo, le quali legarono la genesi di tali cavità all'ependima del canale centrale. Queste teorie furono validamente sostenute poi dalle teorie embriologiche, le quali ebbero i maggiori seguaci e resistono tutt'ora agli assalti della critica. Tali dispute agitantesi sulle origini delle cavità coinvolsero quelle, non meno contrastate, sulla essenza del processo anatomo-patologico e condussero il pensiero scientifico verso orientamenti più eclettici, i quali epurarono e vanno epurando il capitolo della siringomielia da tutti quei processi analoghi, ma di genesi differente, per limitare il concetto della siringomielia *vera* o *gliomatosa* ai processi cavitari di origine ependimale, processi alla cui genesi non sono

estraneae teratomorfie embriogenetiche, le quali sono a volta a volta invocate a spiegare i reperti più oscuri e più involuti di tali siringomieliie gliomatose.

Negli ultimi tempi infatti il Preobrajewsky (8) riuscì a dare una definizione anatomo-patologica della siringomielia gliomatosa ritenendola espressione di processi flogistici disposantisi con anomalie embriologiche del midollo e perciò ritenne questa malattia come la conseguenza di una flogosi ependimale che produrrebbe, per mancato accrescimento della porzione dorsale del midollo rimpicciolimento del canale centrale (che nell'embrione rimane sempre amplissimo) con consecutive formazioni di idromielie e diverticoli compensatori. Un tale processo compromettendo lo sviluppo normale del midollo, richiamerebbe afflusso di liquidi al canale centrale, provocando, in alcuni punti, processi analoghi all'idrocefalo cronico. La spinta dei liquidi irriterebbe, in secondo tempo, lo strato gliare periependimale e lo farebbe proliferare; nel tempo stesso usurebbe qua e là l'epitelio, aprendo la via a diverticoli della cavità centrale, dando alla malattia un carattere di progressività. Secondo detto autore a preparare il terreno alla malattia agirebbero elementi deleteri della vita endouterina che sarebbero di ostacolo vuoi allo sviluppo normale della glia, vuoi alle resistenze dei tessuti mesodermici.

Da quanto fin qui si è detto la siringomielia *gliomatosa o vera* è la sola malattia avente una reale differenziazione patogenetica, anatomo-patologica e clinica; la sola forse che possa, a buon diritto, godere di assoluta individualità ed indipendenza fra le malattie del midollo.

Ciò premesso non è possibile trovare analogie patogenetiche, anatomopatologiche e cliniche con il nostro reperto, il quale definì una malattia flogistica a carattere proliferativo dei tessuti mesodermici avente sede più elettiva nella sostanza grigia midollare, processo flogistico svolto senza la partecipazione del canale centrale e dell'ependima, e riprodotto una sindrome che ha scarsi raffronti con quella della siringomielia gliomatosa. Questa poliemielite mesodermica ipertrofica è stata finora considerata anch'essa quale una varietà di siringomielia, ma noi dobbiamo riconoscere essere questa una interpretazione patogenetica ed anatomo-patologica erronea; la presenza di cavità ci ha indotto a qualificarla una pseudo-siringomielia; ma l'essenza del processo anatomopatologico ce la fece definire una varietà di poliomielite cronica, nella quale la tendenza alla organizzazione fibrosa dell'avventizia vasale, la differenza nettamente da quelle altre forme di poliomieliti nelle quali predominano i caratteri infiltrativi avventiziali.

Le poliomieliti con tendenza alla ipertrofia connettivale dell'avventizia sono inoltre caratterizzate dalla frequente concomitanza di stravasi, di emorragie, di trombi, di focolai di rammollimenti; elementi complementari indiretti del processo flogistico; ma elementi essenziali, diretti a spiegare la genesi e la formazione delle spaccature e cavità midollari.

Dopo quanto si è detto, tali forme di pseudo-siringomieliie non sono che esiti terminali di peculiari varietà di poliomieliti croniche.

Ciò che è stato detto per questa forma di flogosi mesodermica del midollo spinale, può ripetersi per quella varietà di siringomieliie descritta dal Petren sotto la denominazione di siringomielia sclerotica, alla quale compete il suo

posto fra le flogosi sclerotiche del midollo spinale e non fra le siringomielie vere e proprie.

Se le suddette forme rappresentanti delle vere flogosi croniche del midollo spinale dovranno essere assorbite dalle due grandi famiglie delle poliomieliti e delle sclerosi spinali, non è detto che debba al presente dissolversi il capitolo delle *pseudo-siringomielie* o *siringomielie false* che dir si voglia. In questo capitolo devono trovar posto soltanto quelle false siringomielie che per le loro origini patogenetiche ed anatomo-patologiche e per gli esiti riescono a riprodurre quadri clinici e lesioni definitive midollari che strette analogie presentano con le siringomielie gliomatose. In questo capitolo devono riunirsi quelle ematomielie, idromielie, quelle lesioni traumatiche del midollo spinale che, potendo dar luogo a cavità, riescono a dare sindromi cliniche e lesioni cavitarie midollari che molte analogie presentano col reperto clinico ed anatomico della siringomielia vera.

Dalle su esposte considerazioni possiamo trarre le seguenti

CONCLUSIONI.

1° Esiste una forma di poliomielite cronicissima, la quale è caratterizzata da una flogosi ipertrofica mesodermica, da emorragie, da stravasi, da trombi, da focolai ischemici midollari con sede elettiva nella sostanza grigia del midollo spinale; da degenerazioni atrofiche secondarie di cellule e fibre nervose. L'ependima del canale centrale non prende parte al processo flogistico.

2° La forma morbosa sorge nell'età matura (37-40 a.), ed ha decorso cronicissimo; può durare da 35 a 40 anni.

3° L'etiologia di questa forma morbosa è oscurissima.

4° Tenendo presenti prevalentemente i caratteri empirici del reperto necroscopico e cioè basandosi sulla presenza di numerose cavità midollari, screpolature e fenditure del tessuto nervoso, fu considerata questa malattia quale una varietà di siringomielia; i caratteri istologici dei processi anatomici dimostrando la natura flogistica del processo, ci autorizzano a non considerarla tale, ma a ritenerla una varietà di poliomielite cronica.

5° La sindrome clinica di questa malattia in relazione alla sede del processo anatomico, riproduce forme semiologiche e conduce ad esiti funzionali aventi analogie o riproducenti la sindrome di atrofia muscolare progressiva tipo Aran-Duchènne associata a disturbi nella sfera della sensibilità generale.

6° Dal punto di vista anatomo-patologico, la presenza di cavità nel midollo è un carattere empirico che non può aver valore a definire una qualsivoglia malattia; di conseguenza non può, per sé, definire la siringomielia, malattia la quale ha un reperto anatomo-patologico specifico ed una specifica sindrome clinica.

7° Nel capitolo della siringomielia devono trovar posto oltre alla *siringomielia vera* o *gliomatosa*, le *pseudo-siringomielie* o *siringomielie false* (idromielie, ematomielie, ecc.) le quali hanno, con la prima, intime analogie anatomiche e cliniche.

8° Tutte le *pseudo-siringomielie* esiti di *poliomieliti cronicissime* o di *processi mielitici sclerotici*, devono esulare dal capitolo delle siringomielie, per trovare stabile sede nei capitoli delle *poliomieliti croniche* e delle *mieliti sclerotiche*.

LETTERATURA.

1. THOMAS e HAUSER. *Histologie pathologique et pathogénie de la syringomyélie*. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1904.
2. THOMAS e QUERCY. *Syringomyelia. Hyperplasie du tissu conjonctif, fibres musculaires striées dans la moelle*, 1912.
3. DEJERINE e THOMAS. *Un cas de syringomyélie type scapulo-humérale*, etc. Société de Biologie, 1897.
4. SCHLESINGER. *La syringomyélie*. 2^a ediz., 1902.
5. RAYMOND. *Archives de Neurologie*, 1893.
6. PETREN. *Beiträge für pathologische Anatomie und für pathogenese der syringomyélie und der syringobulbie*. Virchow Archiv. für path. Anatomie und Physiolog. und für Klin. Medicin., 196, Band., 1909.
7. MARGULIS. *Über pathologische Anatomie und Pathogenese der Syringomyélie*. Deutscher Zeitschrift für Nervenheilkunde, Leipzig, 1915.
8. PREOBRAJESKY. *Zur Frage von der Kohlenbildung im Rückenmark bei gliomatöser Syringomyélie*. Moskau, 1900.

II.

ISTITUTO FISILOGICO DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. S. BAGLIONI

Epilessia sperimentale da eccitamenti afferenti.

Dott. G. AMANTEA, aiuto e libero docente.

Recentemente ho avuto occasione di occuparmi dell'epilessia sperimentale, utilizzando il metodo della stimolazione chimica (localizzata e circoscritta) dei centri nervosi; ed ho potuto accertare alcuni fatti, che ritengo utile fissare nella presente nota, in quanto potranno costituire il fulcro di successive indagini sull'argomento, condotte da un punto di vista, cui i precedenti metodi fisiologici non permetterebbero di dare sufficiente sviluppo.

Prima di passare all'esposizione dei risultati ottenuti è necessario premettere alcune notizie, indispensabili per poter comprendere le particolari condizioni sperimentali in cui ho eseguito le ricerche.

Sorvolo sui dettagli di tecnica e sui vantaggi del metodo della stimolazione chimica (localizzata e circoscritta), essendo essi già stati esposti esaurientemente altrove. Mi limito qui solo a ricordare, che detto metodo — per caso particolare dei centri della zona corticale sensitivo-motrice — consiste nell'esaltare la funzione del centro scelto per l'esperimento e previamente con esattezza localizzato mercè la faradizzazione unipolare (elettrodo stigmatico), applicandovi sopra un dischetto di carta bibula imbevuto di nitrato di stricnina all'1 %, e nell'utilizzare gli effetti dell'eccitamento per le successive osservazioni fisiologiche.

Il fenomeno obiettivo più evidente, che così segue alla stimolazione chimica di un determinato centro sensitivo-motore colla stricnina, è rappresentato dalla comparsa di scosse cloniche ritmiche del gruppo muscolare corrispon-

dente, le quali si succedono con intensità e frequenza variabili, anche per 20'-30' dopo una sola applicazione del farmaco.

Analizzando, con esperimenti eseguiti sul cane, questa caratteristica forma di clono, messa la prima volta in evidenza da S. Baglioni e da M. Magnini, trovai che vari fattori sono capaci di influenzare la frequenza e l'intensità delle scosse.

Tra questi fattori il gruppo che merita il primo posto è rappresentato dagli eccitamenti afferenti (per stimoli cutanei, o dei sensi superiori); e finora ho potuto sempre rilevare la loro influenza positiva sull'intensità e sulla frequenza delle scosse, constatando che essa può mettersi in evidenza in varie condizioni sperimentali o in vari stati dell'animale.

Nel caso particolare di stimoli tattili o dolorifici portati sulle varie regioni cutanee, mi è stato possibile rilevare, che, per ogni singolo centro stricninizzato, esiste una determinata area cutanea, sulla quale gli stimoli si dimostrano particolarmente efficaci, così da poter dire che essa è divenuta quasi *iperestesica* rispetto alle altre.

Esiste inoltre un breve periodo che precede la comparsa del clono e un altro che immediatamente segue alla sua scomparsa, durante il quale è possibile ottenere contrazioni riflesse del solo gruppo muscolare corrispondente al centro stricninizzato, stimolando la relativa area cutanea iperestesica, cui spetta perciò anche il nome di *zona riflessogena*.

Aggiungerò che, graduando opportunamente le soluzioni di stricnina usate per la stimolazione locale chimica, mi è riuscito di prolungare il periodo di iperestesia cutanea che precede il clono, ed ho potuto così più agevolmente procedere alla delimitazione delle singole aree riflessogene, relative ai singoli centri della zona corticale sigmoidea stricninizzati. I risultati complessivi delle indagini condotte in questo senso, e quelli di altre dirette ad accertare eventuali variazioni contemporanee della sensibilità muscolare e tendinea, costituiranno oggetto di comunicazioni successive.

Si può intanto riassumendo affermare, che col metodo della locale stricninizzazione di singoli centri nell'ambito della zona sensitivo-motrice corticale del cane, si è potuto stabilire che un intimo nesso funzionale esiste tra ciascun centro, una determinata area cutanea e un determinato gruppo muscolare; che l'effetto della stricninizzazione di ciascun centro ci si rivela con una manifesta modificazione sensoriale cutanea, che precede e accompagna i caratteristici fenomeni motorii (contrazioni cloniche); e che infine si possono destare, nel periodo di iperestesia senza clono, contrazioni riflesse dei muscoli corrispondenti al centro stricninizzato mercè stimolazioni tattili o dolorifiche della regione iperestesica riflessogena relativa.

Se a ciò si aggiunge il fatto sperimentalmente dimostrato dal dott. Manfredo Ascoli, lavorando per consiglio del prof. S. Baglioni sotto la mia guida, che cioè ogni centro sensitivo-motore corticale stricninizzato assume valore di *centro epilettogeno*, nel senso inteso dal Krause, sarà facile formarsi un concetto dei principali dati sperimentali, su cui poggiano le mie nuove osservazioni.

È noto a tutti che si siano occupati della fisiologia della zona sensitivo-motrice, che variazioni individuali anche assai nette e marcate si possono riscontrare per ciò che riguarda la soglia dell'eccitabilità dei centri di detta zona.

A me risulta, che nel 25 % circa dei cani adulti la soglia dell'eccitabilità dei centri sensitivo-motori si trova sensibilmente più bassa che in tutti gli altri, nei quali si riscontrano perciò le cifre medie normali. Mentre in questi ultimi, per esempio, saggiando l'eccitabilità con un comune induttorio a slitta del Du Bois Reymond animato da una pila Grenet, la soglia è rappresentata da correnti faradiche corrispondenti a cm. 7, 5-8, 5 circa di distanza dei due rocchetti, negli altri invece è rappresentata da correnti faradiche corrispondenti persino a cm. 11-12.

Questi cani del secondo gruppo ad eccitabilità corticale così abnormemente elevata, mi si sono dimostrati pure i più propensi a presentare accessi epilettici, provocati coi già noti metodi sperimentali: essi parrebbero in altri termini animali, congenitamente forse, *predisposti* all'epilessia.

Appunto cani appartenenti a questa categoria mi hanno permesso le esperienze, che intendo qui riferire.

La prima osservazione al riguardo fu casuale: avendo applicato su un centro sensitivo-motore, esattamente localizzato mediante la faradizzazione unipolare, un dischetto di carta bibula di 2 mm. di diametro imbevuto di stricnina (nitrato) all'1 %, stimolando poco dopo — durante il periodo di iperestesia senza clono — con un ago la cute dell'animale allo scopo di meglio precisare i limiti della relativa zona riflessogena, vidi inaspettatamente insorgere vivaci scosse cloniche del gruppo muscolare corrispondente al centro stricninizzato, le quali presto divennero generali, culminando in un tipico accesso epilettico con tutte le sue classiche fasi. Mi fu facile ripetere la prova sullo stesso animale più volte successivamente, e l'indomani ancora, sperimentando sull'area sensitivo-motrice dell'opposto lato, variando in maniera opportuna le condizioni sperimentali, e utilizzando centri diversi, allo scopo di accertare la natura riflessa degli accessi epilettici così ottenuti.

Tali risultati potetti in seguito confermare su altri cani, aventi tutti come caratteristica comune un'eccitabilità corticale spiccatamente elevata. Su gli altri, ad eccitabilità corticale entro limiti normali, i risultati finora sono stati costantemente negativi; ad eccezione di uno solo, in cui son riuscito a provocare soltanto un accesso di contrazioni cloniche vivaci nei muscoli di tutto un arto anteriore e della spalla corrispondente, le quali si esaurirono però come tali senza generalizzarsi in un vero accesso epilettico completo, e non si poterono più ottenere una seconda volta: era stato stricninizzato il centro degli estensori delle dita dello stesso arto. Ciò forse dimostra, che tra il gruppo degli animali predisposti e il gruppo di quelli, per così dire, refrattari esistono gradi intermedi di transizione.

I protocolli qui sotto riportati contengono i principali risultati finora ottenuti, sperimentando secondo i seguenti criteri fondamentali:

a) localizzare esattamente, mercè la stimolazione faradica unipolare, un centro sensitivo-motore nell'ambito dell'area cosiddetta eccitabile (giro sig-

moideo) del cane, e stricninizzare il detto centro applicandovi un dischetto di carta bibula (di 2 mm. di diametro) imbevuto di una soluzione di nitrato di stricnina all'1% o più diluita; quindi alla comparsa dell'iperestesia nella zona cutanea corrispondente, o di questa insieme colle prime scosse cloniche del corrispondente gruppo muscolare, portare sulla zona iperestesica suddetta stimoli di varia natura, durata e intensità, allo scopo di ottenere un accesso di epilessia riflessa;

b) tenere conto del gruppo muscolare, nel quale si presentavano le prime scosse cloniche.

c) tener conto dei caratteri dell'accesso ottenuto, e della sua durata;

d) ripetere la prova dopo aver cauterizzato il centro in esperimento;

e) saggiare l'efficacia degli stessi stimoli periferici anche su altre zone cutanee oltre quella iperestesica;

f) confrontare l'efficacia di detti stimoli con quella dai medesimi espliata prima della stricninizzazione del centro.

Gli animali, come impone il metodo della stimolazione chimica, sono stati operati tutti senza narcosi e rapidamente.

I centri preferiti per gli esperimenti furono quelli, per cui con maggiore sicurezza si erano potute accertare in precedenza le corrispondenti aree riflesso-gene: centro per gli estensori delle dita dell'arto anteriore del lato opposto (area riflesso-gena circoscritta alla cute dei polpastrelli e del dorso dell'estremità dello stesso arto); centro per l'orbicolare del lato opposto (area riflesso-gena in corrispondenza della cute palpebrale e peripalpebrale).

Risultati sperimentali.

ESPERIENZA I. — 13 gennaio 1920, ore 15.30. — Cagna adulta, di Kg. 10.300, in buone condizioni generali.

Le si scopre — operando senza narcosi — la zona sensitivo-motrice di sinistra, con lieve emorragia, e si localizza mediante la stimolazione faradica unipolare il centro per gli estensori delle dita dell'arto anteriore destro.

Ore 16.35. — Soglia pel detto centro = cm. 10.1 della slitta del Du Bois-Reymond.

Ore 17.5. — Si applica sul centro un dischetto di carta bibula imbevuto di stricnina (nitrato) all'1%.

Ore 17.10. — Si ripete l'applicazione.

Ore 17.12. — Si stimola con un ago la cute dei polpastrelli delle dita e della regione dorsale dell'estremità dell'arto, allo scopo di saggiarne la sensibilità. Dopo alcuni secondi di stimolazione, compaiono scosse cloniche degli estensori delle dita le quali presto si estendono a tutti i muscoli dell'arto, generalizzandosi in un accesso epilettiforme, tipico in tutte le sue fasi, e della durata complessiva di circa due minuti primi.

Ore 17.20. — Si rinnova l'applicazione di stricnina.

Ore 17.22. — Si stimola con brevi e ripetute faradizzazioni la cute dei polpastrelli dell'arto, sospendendo quando — dopo 30'' — si osservano di nuovo scosse cloniche degli estensori delle dita, che persistono sempre più intense e frequenti, generalizzandosi poco dopo e trasformandosi in altro accesso epilettico violento, e pari per durata al precedente.

Ore 17.25. — Si rinnova l'applicazione di stricnina.

Ore 17.29. — Si stimola coll'ago la cute dei polpastrelli e della regione dorsale della zampa. Dopo 15 secondi insorgono nuovamente contrazioni cloniche dei muscoli estensori delle dita, e segue un terzo accesso epilettiforme generalizzato eguale ai due primi.

Ore 17.32. — Si cauterizza il centro stricninizzato, limitando la distruzione esattamente al centro stesso. Quindi si faradizza come avanti la cute dei polpastrelli e della regione dorsale della zampa, impiegando la corrente più forte fornita dall'induttorio a slitta. Tale faradizzazione protratta per due minuti primi provoca reazioni generali immediate, ma non dà nè scosse cloniche, nè fenomeni epilettiformi di sorta.

Si ripete più volte successive la prova con risultato costantemente negativo, come il precedente.

Ore 17.55. — Si localizza il centro per l'orbicolare destro. Soglia = cm. 8.7. Quindi si faradizza colla corrente massima fornita dall'induttorio a slitta la cute della metà destra della faccia e specialmente quella palpebrale. Faradizzando per due minuti, e in altra prova successiva ancora per un minuto primo, non si ottiene alcun accenno a fenomeni epilettiformi.

Ore 18.6. — Si applica sul centro un dischetto di carta bibula imbevuto di nitrato di stricnina all'1 %.

Ore 18.8. — Stimolo con un ago la cute della metà destra della faccia ma specialmente quella palpebrale. Dopo alcuni secondi di stimolazione si iniziano scosse cloniche dell'orbicolare destro, che poco dopo si estendono a tutti i muscoli della faccia, e quindi si generalizzano in altro accesso epilettiforme violento e completo.

Ore 18.15. — Si riapplica stricnina.

Ore 18.18. — Si faradizza colla solita corrente massima la cute dei polpastrelli delle dita dell'arto anteriore destro, e quella della regione dorsale dell'estremità dell'arto, per 2'; nessun accenno a epilessia.

Ore 18.21. — Ripeto la faradizzazione della cute palpebrale come avanti, ma questa volta inefficacemente.

Ore 18.24. — Si rinnova l'applicazione di stricnina.

Ore 18.27. — Stimolo per 1' con un ago la cute dei polpastrelli dell'arto anteriore destro, inefficacemente.

Stimolo quindi coll'ago la cute palpebrale di destra, e dopo 20'' di stimolazione noto scosse cloniche dell'orbicolare destro, cui segue un accesso epilettiforme completo pari al precedente e della durata di 2'.

Ore 18.32. — Si riapplica stricnina.

Ore 18.35. — Si ripete l'applicazione.

Ore 18.38. — Stimolo coll'ago la cute dell'arto posteriore destro (specie quella dei polpastrelli) per circa 1', senza effetto.

Ore 18.41. — Faradizzo colla solita corrente massima la cute dell'arto posteriore destro (specie quella dei polpastrelli) per 2' con pari risultato negativo. Però poco dopo sospesa la faradizzazione si iniziano scosse cloniche dell'orbicolare destro, cui tiene dietro un accesso epilettico della durata di 2½ minuti primi.

Ore 18.45. — Si riapplica stricnina.

Ore 19.2. — Si rinnova l'applicazione.

Ore 19.4. — Si rinnova l'applicazione.

Dopo un minuto dall'ultima applicazione si inizia dall'orbicolare destro un accesso epilettiforme spontaneo, eguale ai precedenti.

Ore 19.10. — Si faradizza colla corrente più intensa fornita dall'induttorio la cute dei polpastrelli dell'arto anteriore destro per un minuto e mezzo. — Risultato negativo.

Ore 19.13. — Si faradizza colla stessa corrente per 50'' la cute delle palpebre di destra. Verso la fine della stimolazione compaiono scosse cloniche dell'orbicolare, che durano isolate per circa 2', e poscia si estendono, si generalizzano, fino ad aversi un accesso epilettico completo della durata di oltre 2'.

Ore 19.22. — Si riapplica sul centro stricnina.

Ore 19.25. — Si cauterizza il centro per l'orbicolare stricninizzato.

Ore 19.27. — Si stimola con un ago, per 60'', la cute palpebrale a destra, senza effetto, meno le reazioni generali dell'animale.

Ore 19.30. — Si faradizza colla corrente di massima intensità la cute palpebrale di destra, per 2', e con risultato parimenti negativo.

Ore 19.33. — Si faradizza colla stessa corrente, per 3', la cute dei polpastrelli dell'arto posteriore destro. Risultato negativo.

ESPERIENZA II. — 14 gennaio 1920, ore 15.30. — Cagna dell'esperienza precedente. È in condizioni da permettere una seconda esperienza. Le si scopre la zona motrice di destra, e si localizza il centro per l'orbicolare sinistro. L'operazione è proceduta rapidamente, con scarsa emorragia.

Ore 15.50. — Soglia pel detto centro = cm. 9.3.

Ore 15.55. — Idem = cm. 9.2.

Ore 15.57. — Si stimola con un ago per 1' 1/2 la cute delle palpebre e della metà sinistra della faccia, senza osservare alcun fenomeno epilettiforme.

Ore 15.59. — Si faradizza colla corrente di massima intensità che può fornire l'induttorio, per 2' 1/2 la stessa regione col medesimo risultato.

Ore 16.5 — Si faradizza come avanti, per 3', la cute dei polpastrelli dell'arto anteriore sinistro: risultato parimenti negativo.

Ore 16.11. — Si applica sul centro un dischetto di carta bibula da 2 mm. di diametro, imbevuto di stricnina all'1%.

Ore 16.13. — Nette scosse cloniche spontanee dell'orbicolare sinistro.

Ore 16.15. — Si stimola coll'ago la cute delle palpebre e della metà sinistra della faccia, e dopo 15' di stimolazione si vedono le scosse dell'orbicolare divenire più frequenti e marcate, ed estendersi poco dopo agli altri muscoli della metà sinistra della faccia, del collo, generalizzandosi e assumendo la forma di un vero e completo accesso epilettico, che dura circa 2'. Cessato l'accesso persistono le scosse spontanee cloniche dell'orbicolare sinistro, eguali per frequenza e intensità alle prime.

Ore 16.24. — Si rinnova l'applicazione di stricnina sul centro.

Ore 16.36. — Si rinnova l'applicazione.

Ore 16.37. — Persistono nette scosse cloniche. Si stimola coll'ago per 2' la cute dei polpastrelli dell'arto posteriore sinistro: risultato negativo.

Si ripete la prova, per 2', sulla cute dei polpastrelli dell'arto anteriore sinistro, pure inefficacemente.

Ore 16.45. — Si rinnova l'applicazione di stricnina.

Ore 16.52. — Si faradizza colla corrente di massima intensità, per 2' 1/2, la cute dei polpastrelli dell'arto posteriore destro, con risultato negativo.

Ore 16.55. — Si rinnova l'applicazione di stricnina. Le scosse spontanee continuano, ma sono divenute più deboli e meno frequenti.

Ore 16.57. — Si stimola con un ago per 40'' la cute palpebrale di sinistra, e si inizia dall'orbicolare sinistro un accesso epilettico completo, che dura 2' 1/2.

Ore 17.5. — Si rinnova l'applicazione di stricnina. Scosse spontanee idem.

Ore 17.8. — Si faradizza colla corrente di massima intensità, per 2', la cute dei polpastrelli dell'arto anteriore sinistro: risultato negativo.

Ore 17.10. — Si rinnova l'applicazione di stricnina.

Ore 17.12. — Scosse deboli. Faradizzo colla stessa corrente la cute delle palpebre e della metà sinistra della faccia; dopo 20'' di stimolazione le scosse diventano più intense e frequenti, si generalizzano e si ha un accesso epilettico completo della durata di 2'.

Ore 17.21. — Si rinnova l'applicazione di stricnina.

Ore 17.23. — Scosse come avanti. Si cauterizza il centro, le scosse si sospendono, e poco dopo si faradizza colla solita corrente di intensità massima la cute delle palpebre e della faccia a sinistra, per 3'. Risultato negativo. Si insiste per due volte successive, sempre senza effetto.

ESPERIENZA III. — 5 marzo 1920, ore 16. — Cane di kg. 7, normale. Si scopre rapidamente la zona sensitivo-motrice sinistra, e si localizza il centro per la retrazione dell'arto anteriore destro. Soglia = cm. 8.5.

Ore 16.18. — Si stimola per 1' la cute dell'arto suddetto in corrispondenza della regione esterna dell'antibraccio. Nessun fenomeno epilettiforme.

Ore 16.20. — Si faradizza colla corrente più intensa fornita dall'induttorio, per 1', la stessa regione dello stesso arto, con pari risultato.

Si applica dopo un dischetto imbevuto di stricnina all'1%.

Ore 16.24. — Scosse cloniche spontanee e nette. Si rinnova l'applicazione di stricnina. Le scosse cloniche interessano i muscoli flessori dell'avambraccio sul braccio.

Ore 16.30. — Si faradizza, per 1', colla corrente di intensità massima la cute della regione esterna dell'antibraccio destro. Verso la fine della stimolazione si notano scosse cloniche più frequenti dei flessori dell'arto stesso, le quali poi si generalizzano in un vero accesso epilettiforme non violento, ma completo nelle sue fasi e della durata di 3'. Cessato l'accesso, le scosse spontanee più non si osservano.

Ore 16.36. — Riapplico stricnina.

Ore 16.38. — Scosse cloniche spontanee, nette ma poco frequenti.

Ore 16.42. — Ripeto la faradizzazione come avanti per 1'. Dopo 1' circa dalla fine della faradizzazione, le scosse cloniche si accentuano, poi si generalizzano, e segue un altro accesso epilettico eguale al precedente della durata di 4'.

Ore 17. — Riapplico stricnina. Poco dopo ricompaiono le scosse spontanee.

Ore 17.5. — Ripeto l'applicazione.

Ore 17.15. — Si stimola con un ago la medesima regione precedente dell'arto anteriore destro, per 20''. Si provoca un accesso epilettico eguale al precedente.

Ore 17.28. — Si riapplica stricnina.

Ore 17.30. — Scosse cloniche come avanti. Si cauterizza il centro stricninizzato. Quindi si faradizza la solita regione dell'arto anteriore destro colla corrente di intensità massima, per 1', senza provocare fenomeni epilettiformi.

Si ripete poco dopo la prova; ma con pari risultato negativo.

ESPERIENZA IV. — 8 marzo 1920, ore 17. — Cane normale di kg. 11. Gli si è scoperta, da circa un'ora, la zona sensitivo-motrice di sinistra. Ha perduto poco sangue durante l'operazione. È stata applicata più volte successivamente sul centro degli estensori delle dita dell'arto anteriore destro stricnina all'1%, col solito metodo. Si sono perciò ottenute scosse cloniche spontanee dei detti muscoli; esse continuano nettissime.

Si stimola ora colla corrente di massima intensità fornita dall'induttorio la cute dei polpastrelli delle dita dell'arto suddetto, per 10''. Segue un violento accesso epilettico completo, che si inizia dal gruppo muscolare che si trovava in clono stricnico, e dura circa 3'. Le scosse cloniche, dopo l'accesso, rimangono sospese.

Ore 17.5. — Si riapplica stricnina. Poco dopo ricompaiono le scosse.

Ore 17.10. — Scosse nette. Si ripete l'applicazione.

Ore 17.15. — Stimolo di nuovo con un ago, per 10'', la cute dei polpastrelli dell'arto anteriore destro: si ottiene un accesso epilettiforme come il precedente, con inizio pure dal gruppo dei muscoli estensori delle dita dell'arto anteriore destro.

Ore 17.20. — Si riapplica stricnina.

Ore 17.22. — Scosse cloniche nette. Si faradizza colla corrente di massima intensità, per 1', la cute della metà destra della faccia: risultato negativo.

Ore 17.25. — Si riapplica stricnina. Scosse cloniche deboli.

Ore 17.30. — Si ripete l'applicazione. Scosse idem.

Ore 17.34. — Si faradizza colla stessa corrente massima, per 10'', la cute dei polpastrelli dell'arto anteriore destro: accesso epilettico eguale ai precedenti.

Ore 17.39. — Si riapplica stricnina.

Ore 17.43. — Scosse cloniche nette. Si cauterizza il centro stricninizzato.

Ore 17.50. — Si faradizza la cute dei polpastrelli dell'arto anteriore destro, per 1', colla corrente di intensità massima: nessun accenno a fenomeni epilettiformi.

Ore 17.58. — Si faradizza ancora per 1' la stessa regione. Risultato pure negativo.

ESPERIENZA V. — 9 marzo 1920, ore 14.35. — Cane dell'esperienza precedente. Gli si scopre la zona sensitivo-motrice di destra. Scarsa emorragia.

Ore 15. — Soglia del centro degli estensori delle dita dell'arto anteriore sinistro = 9.4

Ore 15.7. — Si stimola con un ago per 2' la cute dei polpastrelli e della regione dorsale dell'estremità dell'arto anteriore sinistro: nessun fenomeno epilettico.

Si ripete la prova faradizzando colla corrente di intensità massima fornita dall'induttorio per 2' la stessa regione: eguale risultato.

Ore 15.15. — Si applica la stricnina sul centro.

Ore 15.18. — Si ripete l'applicazione.

Ore 15.20. — Scosse cloniche spontanee degli estensori delle dita.

Ore 15.21. — Si stimola coll'ago per 10'' la medesima regione cutanea sopraccennata: segue un violento accesso epilettico, che si inizia dai muscoli dell'arto anteriore sinistro e dura 2'. Cessato l'accesso continuano quasi inalterate le scosse cloniche.

Ore 15.26. — Si riapplica stricnina sul centro.

Ore 15.30. — Scosse cloniche spontanee nettissime. Si cauterizza il centro.

Ore 15.31. — Si faradizza l'area cutanea riflessogena sopradescritta colla corrente di intensità massima per 2': effetto negativo.

Conclusioni e considerazioni.

Dal complesso delle esperienze fino ad oggi eseguite derivano queste conclusioni:

1. — Nei cani ad eccitabilità corticale spiccatamente elevata (zona sigmoidea), stricninizzando un centro sensitivo-motore, da esaltarne vieppiù così l'eccitabilità, non solo si ottiene la nota modificazione sensoriale cutanea (iperestesia della zona riflessogena corrispondente), e il noto fenomeno motorio (clono del gruppo muscolare corrispondente), ma si stabiliscono anche più complesse modificazioni funzionali, per cui riesce possibile provocare accessi epilettici mediante eccitamenti afferenti, dovuti a stimoli dolorifici o elettrici portati sulla relativa zona riflessogena cutanea: la zona cutanea riflessogena diventa così zona epilettogena.

2. — Gli accessi epilettici così ottenuti si iniziano sempre dal gruppo muscolare corrispondente al centro stricninizzato.

3. — Distrutto il centro colla cauterizzazione esattamente ad esso circoscritta, non è più possibile provocare neppure accenni di epilessia riflessa, anche usando stimoli molto più forti o facendoli agire molto più a lungo sulla zona riflessogena che prima della cauterizzazione; però stricninizzando un altro centro vicino, si può ancora su questo ripetere la prova.

4. — Con stimolazioni cutanee molto intense e molto prolungate nell'ambito della zona riflessogena, ma eseguite prima della stricninizzazione, i risultati che si ottengono sono costantemente negativi.

5. — Resta in maniera evidente confermata la partecipazione corticale negli accessi epilettici, intesa secondo la teoria del Luciani.

* * *

Le esperienze sopra riferite e perfettamente concordanti tra loro forniscono senza dubbio altrettanti esempi tipici di epilessia sperimentale *riflessa*.

La quistione dell'epilessia riflessa in generale non è nuova, nè in fisiologia, nè in clinica.

È noto che, se in condizioni ordinarie la stimolazione delle regioni ineccitabili del cervello non è capace di provocare un attacco epilettico, quando invece la zona motrice — per esposizione prolungata all'aria, precedenti stimolazioni, ecc. — si trova in condizioni di ipereccitabilità, può destare un attacco epilettico anche la faradizzazione della corteccia del polo occipitale o temporale, di punti cioè distanti dalla zona motrice. A tal proposito il Luciani domandandosi, se il fatto dipenda dalla trasmissione fisica della corrente alla zona ipereccitabile, oppure da che in questo caso di ipereccitabilità corticale diffusa divengano eccitabili anche le zone che normalmente non lo sono cogli stimoli artificiali, rileva che « quest'ultima supposizione armonizza bene col fatto che l'epilessia spontanea (sia l'idiopatica, sia la jacksoniana) è spesso preceduta da un'aura sensitiva di svariata natura, dovuta evidentemente ad eccitamento delle diverse aree sensoriali della corteccia ». Ma quanta parte possa spettare in simili casi ad eccitamenti periferici afferenti, non permettono di stabilire le osservazioni sperimentali contenute nella letteratura sull'argomento.

Il Brown-Séquard dimostrò che a rendere epilettiche le cavie possono bastare non solo lesioni del midollo spinale, ma anche la sezione dello sciatico. In seguito a una di tali lesioni si genererebbe una irritazione alla base del cervello, alla quale sarebbe da riferire il presentarsi di una vera e propria *zona epilettogena* sulla cute della faccia e del collo del lato corrispondente. Tale zona epilettogena del Brown-Séquard nelle cavie rimarrebbe circoscritta presso a poco da una linea che vada dall'occhio all'orecchio, e da un'altra che dall'orecchio si porti alla parte media della mandibola e da qui all'occhio. Per lesioni bilaterali del midollo o dello sciatico la zona epilettogena compare bilateralmente. Caratteristica di tale zona sarebbe la coesistenza di una ipoestesia e della capacità a reagire a piccoli stimoli provocando accessi epilettici; ma dopo un certo tempo dall'operazione, mentre aumenta la sensibilità, diminuisce la facoltà epilettogena.

Per quanto il Brown-Séquard, il quale considerava l'epilessia della cavia assolutamente *équivalente à l'épilepsie idiopatique ou de cause cérébrale chez l'homme*, si fosse mantenuto sempre contrario ad accettare la partecipazione corticale nella patogenesi dell'epilessia, pur tuttavia esistono osservazioni di anatomia patologica, che depongono per alterazioni dello strato grigio dell'area motrice corticale in seguito a lesioni di nervi periferici anche nell'uomo: l'epilessia riflessa da lesione periferica di nervi sarebbe così in rapporto con un'alterazione irritativa centrale (corticale), stabilitasi per una nevrite ascendente consecutiva alla lesione (Soriente). In realtà però il meccanismo di produzione dell'epilessia alla Brown-Séquard resta ancor oggi molto oscuro, sicchè lo studio della quistione andrebbe fondamentalmente ripreso e sottoposto a nuova e più completa analisi.

Il François-Franck fece rilevare che, quando la corteccia cerebrale si trova in uno stato di eccitabilità abnormemente accresciuta (sia per predisposizioni individuali, sia per condizioni speciali indotte dall'atto operatorio) l'attacco epilettico può essere provocato, in via riflessa, stimolando un nervo di senso.

La clinica ha fornito sicuri esempi di vere zone epilettogene accertate sull'uomo. Si tratta anche qui di zone epilettogene comparse per lo più in seguito a lesioni di nervi periferici (Dieulafoy, Schule, Bochefontaine, Rinke, Homen, Neftel, Landesén, Ogle, ecc.). In alcuni dei casi descritti bastava il semplice contatto sulla cute della zona epilettogena per fare sviluppare l'accesso. In genere queste zone nell'uomo si trovano più frequentemente localizzate sulla cute dell'estremità cefalica (tempie, ala del naso, labbra, collo).

Recentemente E. Herschmann, occupandosi della provocazione degli accessi epilettici, ha dimostrato che negli epilettici si riesce molto facilmente a provocare accessi con breve faradizzazione. Nelle esperienze dell'A. di regola l'elettrodo indifferente era posto sullo sterno e l'altro su una apofisi mastoide; la corrente non si lasciava mai agire per più di un minuto; sovente però l'accesso si iniziava già dopo pochi secondi. Il carattere epilettico degli accessi così provocati non lasciava dubbio: vi erano sempre incoscienza, tensione tonica dei muscoli, trisma, dispnea, colorito cianotico della faccia e formazione di schiuma alla bocca; le contrazioni cloniche si dimostrarono frequenti, ma non costanti; le pupille, salvo in un caso, si trovarono sempre dilatate e rigide; talvolta si notarono perdita di urina e di feci, deviazione dei bulbi oculari, morsi alla lingua, confusione postparossistica. Negli epilettici con anamnesi sicura la faradizzazione provocò sempre un accesso, mentre nei sani non ne provocò mai; vi si riuscì invece nei neurotici, specie nelle nevrosi traumatiche, nei sofferenti di miotonoclonia, mutismo, disturbi disfasici e simili, ecc. Fu così quindi possibile dimostrare, che molti isterici sono epilettici latenti e che in essi occorre solo uno stimolo per provocare accessi epilettici.

Questa rassegna sommaria dei principali dati che la letteratura fornisce nei riguardi dell'epilessia riflessa, mentre costringe a rilevare la mancanza di un'interpretazione adeguata dei fatti osservati dai singoli autori, permette di apprezzare in maniera più completa il rapporto esistente tra i risultati da me ottenuti col nuovo metodo della stimolazione chimica e l'intero e complesso problema dell'epilessia.

A molte considerazioni si presterebbero queste mie recenti osservazioni, e a varie ipotesi potrebbero condurre, se si volesse discuterle in rapporto colle precedenti nozioni sull'argomento.

Ma essendo convinto, che alla discussione deve precedere, quando è possibile, l'acquisizione completa di tutti i dati che l'osservazione o l'esperimento possono fornire, ritengo più opportuno rimandare la discussione a quando i fatti raccolti, utilizzando il nuovo metodo di indagine, si dimostreranno sufficienti.

Ho infatti fiducia, che il metodo della stimolazione chimica permetterà di svolgere per intero il piano di ricerche, che mi sono proposto:

a) ulteriore analisi dell'efficacia dei vari stimoli, adeguati e inadeguati, per gli organi nervosi terminali cutanei, con particolare riguardo alla sede, all'intensità e alla durata della stimolazione;

b) analisi dell'efficacia degli stimoli adeguati e inadeguati per le terminazioni di senso degli organi interni;

c) analisi dell'eventuale efficacia degli stimoli adeguati per gli organi di senso specifico (gustativo, olfattivo, acustico, visivo);

d) ricerche sull'eventuale azione inibitrice di eccitamenti afferenti, contemporanei o successivi rispetto a quelli epilettogeni.

Solo l'analisi critica dei complessivi risultati di tutte queste ricerche potrà permettere di stabilire fino a qual punto la dottrina dell'epilessia riflessa si possa generalizzare ed estendere alle varie forme di epilessia spontanea; e fino a qual punto, nei casi di epilessia umana, la chirurgia, per così dire, centrale del Krause possa essere eventualmente sostituita da una chirurgia periferica, intesa nel senso di interventi su determinati nervi periferici.

LETTERATURA.

- ALBERTONI Annali Univ. di Med., Milano, 1879.
 Id. Moleschott's Unters., Bd. XII, 1881.
 AMANTEA G. Zentralbl. f. physiol., Bd. XXVI, 1912.
 Id. Arch. di Farmac. sper. e scienze aff., vol. XIV, 1912.
 Id. Atti della R. Accademia dei Lincei, vol. XXIV, 1915.
 Id. Arch. Ital. de Biol., T. LXIII, 1915.
 ASCOLI MANFREDO. Boll. della R. Accademia med. di Roma, 1920.
 BAGLIONI S. e MAGNINI M. Arch. di Fisiol., vol. VI, 1909.
 BAGLIONI e AMANTEA G. Zeitschr. f. biol. Technik u. Method., Bd. III, 1914.
 BOCHEFONTAINE. Arch. de Physiol. norm. et path., 2 S., T. II, p. 884, 1875.
 BRAVAIS, cit. da SORIENTE.
 BROWN-SÉQUARD. *Researches on Epilepsy*. Boston, 1857.
 Id. Compt. rend. Acad. de Sc., 1892.
 Id. Arch. de Physiol. norm. et path., 1869.
 DEFOY, cit. da SORIENTE.
 DIEULAFOY. Thèse, 1875, p. 138.
 FRANÇOIS-FRANCK. *Leçons sur les fonctions motrices du cerveau et sur l'épilepsie cérébrale*. Paris, 1887.
 HOMEN. Zentralbl. f. Nervenheilk., 1886.
 HERSCHMANN E. Münch. med. Wochenschr., 1917, n. 25.
 KRAUSE F. *La chirurgie du cerveau*. Trad. francese. Parigi, 1912.
 LAMY H. *Epilepsie corticale*, in «Dictionnaire de physiologie» di CH. RICHTER. Paris, 1887.
 LANDESEN. *Inaug. Disert.* Dorpat, 1884.
 LUCIANI L. Rivista sper. di freniatria, 1876.
 Id. *Fisiologia dell'uomo*, vol. III, 5ª ediz., 1919.
 NEFTTEL. Arch. f. Psychiatrie, Bd. VII, 1877.
 OGLE J. W. The Lancet, T. I, 1874.
 RINKE. Berlin. Klin. Wochenschr., 1875.
 SORIENTE F. *L'etiologia e la patogenesi dell'epilessia*. Napoli, 1895.
 VALLAT E. Gazette médicale, 1873. Cit. da ALBERTONI.

III.

CLINICA NEUROPATHOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretta dal prof. G. MINGAZZINI

Sopra un caso di tumore del lobo temporale destro (comprimente il seno cavernoso).

Dott. GUSTAVO ARTOM, assistente.

È facilmente comprensibile che il lobo temporale ingrossato da un tumore possa comprimere il seno cavernoso, dati i rapporti di vicinanza tra le due formazioni. Ciò aveva già implicitamente riconosciuto fin dal 1906 il Knapp quando, nella sua prima monografia sui tumori del lobo temporale, accennava a tale possibilità. Non era però ancora stato osservato un caso di tali neoplasie, che all'atto pratico realizzasse la sindrome fino ad allora solo teoricamente costruita. Avendo avuto occasione di poter studiare un malato affetto da neoplasia del lobo temporale, che in vita presentò tale sindrome, e praticato l'autopsia, ho creduto opportuno di farne oggetto della presente pubblicazione.

STORIA CLINICA.

P... Mario, di anni 15, ortolano. Genitori viventi e in buona salute. Padre alcoolista. La madre portò otto gravidanze a termine. I fratelli e le sorelle dell'ammalato sono sani e viventi, tranne uno, che morì a sei mesi. L'infermo visse sempre nel pieno benessere fin verso la fine del giugno 1906. In quell'epoca cominciò ad avvertire un dolore localizzato alla regione parietale destra e contemporaneamente si accorse che con l'occhio destro non vedeva più gli oggetti netti come prima e che questi (nella visione binoculare) gli apparivano doppi. A questi sintomi tosto si aggiunse vomito frequente e facile. Il visus dell'occhio destro andò abbassandosi con tale rapidità, che dopo una quindicina di giorni (metà luglio 1906) il paziente era appena in grado di contare, e con difficoltà, con quest'occhio il numero delle dita della mano dell'osservatore poste in immediata vicinanza. Frattanto la diplopia era scomparsa, il globo oculare destro si era andato facendo più sporgente del sinistro, e la regione zigomatica e il terzo inferiore della regione temporale dello stesso lato erano diventate alquanto edematose. Vomito, esoftalmo e l'edema andarono rapidamente crescendo, mentre il dolore, dopo un mese dal principio del male (cioè verso la fine del luglio 1906), si estese dalla regione parietale alla regione temporo-zigomatica e orbitaria di destra. Esso fin dall'inizio della malattia era a tipo continuo, ma periodicamente e notevolmente oscillante nella sua intensità. Al mattino era lieve, si esacerbava verso le 17 per calmarsi verso la sera. Di notte l'infermo riposava bene. Verso la fine di luglio fu notata una lieve diminuzione dell'esoftalmo destro e minore frequenza del vomito, che però si presentava anche all'infuori dell'ingestione dei cibi e delle bevande.

Verso la metà di agosto, fu constatata una lieve diminuzione del visus all'occhio sinistro, mentre con l'occhio destro il paz. distingueva appena la luce delle tenebre. Inoltre comparvero per qualche giorno dolori all'orecchio destro con paracusie e fuoruscita di secrezione sanguinolenta dal condotto uditivo corrispondente. Al principio di settembre il malato cominciò ad avvertire formicolii alla gota destra e specialmente nella parte superiore della regione zigomatica.

L'appetito era conservato; l'alvo regolare. Durante tutto il decorso non vi furono mai vertigini. Condotta al Policlinico fu praticato il seguente *esame obiettivo*. (1° settembre 1906).

Cranio acrocefalico con stenocrotafia accentuata. Le condizioni della nutrizione sono buone; pannicolo adiposo e muscolatura bene sviluppati. La regione temporale destra nel suo terzo inferiore si presenta tumefatta. La tumefazione ha limiti abbastanza distinti; in avanti giunge all'angolo laterale della rima palpebrale, in addietro al trago, in basso all'arcata zigomatica, mentre in alto oltrepassa di pochi millimetri una linea tirata all'altezza del sopracciglio. In corrispondenza di detta tumefazione la cute non presenta alterazioni, la sua consistenza è molle tanto che il dito vi lascia l'impronta; essa è lievemente dolente alla pressione profonda. Anche tutta la metà destra della faccia è lievemente edematosa.

Le palpebre superiori bilateralmente si presentano ptosiche e possono essere sollevate volontariamente solo in grado minimo. Sollevandole passivamente, si nota un enorme esoftalmo a destra ed il globo oculare sinistro deviato verso l'interno allo stato di riposo. All'esame dell'oculomozione mono- e binoculare si riscontra che l'occhio sinistro compie discreti movimenti all'interno, in alto, in basso e non supera la linea mediana spostandosi verso l'esterno, mentre l'occhio destro non è capace di alcun movimento. Il paziente è in grado di corrugare in modo completo le due metà della fronte, mentre tutta la metà destra della faccia è assai meno mobile della sinistra. La lingua nel pavimento boccale non presenta deviazioni, è sporta dritta e in modo completo, ben mobile lateralmente; può essere foggata a punta, a doccia, rovesciata; quando è sporta è animata da un lieve e fine tremore oscillatorio. Velopendolo mobile, dritto. Ugola in posizione mediana. I movimenti della mandibola sono tutti possibili e completi. Il paziente però mastica meglio con la metà sinistra. Non disartrie, non disfasie.

Il collo non presenta atteggiamenti speciali. La sua muscolatura è ben sviluppata. Tutti possibili e completi i movimenti passivi ed attivi.

Negli arti superiori ed inferiori non atteggiamenti speciali. Nulla di notevole all'esame dei movimenti passivi e attivi. La forza muscolare è discretamente conservata. L'infermo è in grado di passare senz'aiuto dal decubito supino alla posizione seduta a braccia conserte.

Riflessi bicipitale e tricipitale presenti a destra, bicipitale presente a sinistra, però assai deboli. Mancanti gli altri riflessi profondi degli arti superiori, il patellare e gli achillei. Epi-, meso- ed ipogastrici assenti; cremasterici presenti; plantari in flessione. Pupille di forma regolare, midriatiche, rigide alla luce, all'accomodazione e alla convergenza.

L'ammalato è in grado di toccare ad occhi chiusi la punta del naso con l'indice destro e sinistro, così pure di portare il tallone sinistro sul ginocchio destro e il tallone destro sul ginocchio sinistro. In posizione *Romberg* non si hanno oscillazioni.

La cranio-percussione è un po' dolente dappertutto, in modo però più spiccato a sinistra, segnatamente in corrispondenza della regione temporale. La pressione delle tre branche del trigemino destro è dolorosa. A destra netta diminuzione della sensibilità tattile, termica e dolorifica sulla pelle del viso compresa tra la rima palpebrale e la rima labiale e sulla metà corrispondente del naso fino al suo dorso. Su tutto il resto del corpo le sensibilità superficiali sono ben conservate come pure le profonde (bati- e bariestesia, pallestesia, stereognosi).

Visus: O. D.: cecità (il paziente non è in grado di distinguere la luce dalle tenebre); all'esame oftalmoscopico avanzata papilla da stasi. A sinistra lieve papilla da stasi.

Udito: L'orologio e il fischio di Galton per i toni acuti e gravi sono ben percepiti. Normali il gusto e l'olfatto.

Psichicamente domina uno stato di apatia. L'ammalato poco s'interessa ai vari esami, che su di lui vengono praticati, poco insiste sui suoi disturbi e non rivolge all'osservatore alcuna domanda sull'esito della malattia. Peraltro la percezione è pronta, l'associazione e la memoria sono discretamente

conservate. Il paziente è bene orientato per il tempo, luogo e persone e non presenta nè illusioni, nè allucinazioni, nè idee deliranti.

L'esame degli organici toracici e addominali è negativo. Le urine non contengono nè albume nè zucchero.

Epicrisi. — Riassumendo, si trattava di un malato nel quale, nel periodo di tre mesi, si andò costituendo un quadro morboso caratterizzato dai seguenti sintomi: cefalea prevalentemente pomeridiana localizzata nella regione temporo-parietale e orbitaria destra con dolenzia alla cranio-percussione, specialmente a sinistra nella regione temporale; vomito; diminuzione del *visus* grave e rapidamente progrediente a destra fino alla cecità, più lieve a sinistra; parestesie nell'ambito del trigemino destro. Obiettivamente si riscontra notevole esoftalmo destro con edema della parte inferiore della regione temporale e della metà della faccia dello stesso lato; oftalmoplegia totale a destra, parziale a sinistra (retto esterno, elevatore della palpebra superiore, sfintere dell'iride); paresi del settimo inferiore di destra; alterazioni dei riflessi, sia superficiali che profondi; dolenzia del trigemino di destra con emi-ipoestesia nell'ambito della seconda branca del medesimo; papilla da stasi bilaterale, più spiccata a destra.

La cefalea, il vomito e la papilla da stasi con decorso crescente facevano senz'altro pensare ad un neoplasma endocranico. I segni di *deficit* del terzo, quarto, quinto e sesto paio a destra e del terzo e sesto paio a sinistra inducevano a localizzare l'affezione in corrispondenza della base, e precisamente delle fosse craniche medie di destra e sinistra. Peraltro questa ipotesi non poteva spiegare la presenza di un esoftalmo così grave ed accompagnato da edema della regione temporo-zigomatica e della metà della faccia dello stesso lato. L'uno e gli altri sarebbero stati invece bene spiegati ammettendo una duplice lesione: l'una endocranica e basilare, l'altra intraorbitaria destra; oppure, per maggiore semplicità, un'unica lesione endocranica localizzata alle due fosse craniche medie ed estendentesi all'orbita destra. La paresi a tipo centrale del facciale destro era spiegabile con una compressione a distanza esercitata sulla parte inferiore del *gyrus centralis anterior* di sinistra.

Di quale specie di lesione si doveva trattare? La diagnosi poteva oscillare tra una meningite basilare luetica avente assunto i caratteri di gomma nell'ingresso dell'orbita destra e un neoplasma della base esteso all'orbita destra. Il tipo della cefalea, che aveva riacutizzazioni vespertine, poteva far sospettare che si trattasse di lesioni sifilitiche. Ma le negatività dell'anamnesi per l'infezione luetica, la mancanza di segni di *lues* nell'infermo (nel tempo in cui fu osservato l'ammalato ancora non si era introdotta la reazione di Wassermann) e il decorso costantemente progressivo senza oscillazioni del male inducevano a propendere per un neoplasma, che, data l'età del paziente e il rapido sviluppo, era ragionevole supporre fosse un sarcoma.

La diagnosi clinica fu perciò così enunciata: Tumore (probabile sarcoma) delle due fosse cerebrali medie esteso all'orbita destra.

Il paziente morì il dì 12 settembre 1920.

Autopsia. — Appena asportato l'encefalo e messo sul tavolo con la base in alto si osserva (fig. 1) che a destra tutta la parte anteriore del *lobulus fusiformis* e del *gyrus hippocampi* è sostituita da un neoplasma a superficie bernoccoluta, di figura irregolarmente elissoide, che si addentra profondamente nel tessuto dei giri, che esso copre. Il terzo paio a destra si presenta assottigliato, schiacciato e compresso come un nastrino; quello di sinistra, conserva il suo aspetto normale cilindrico.

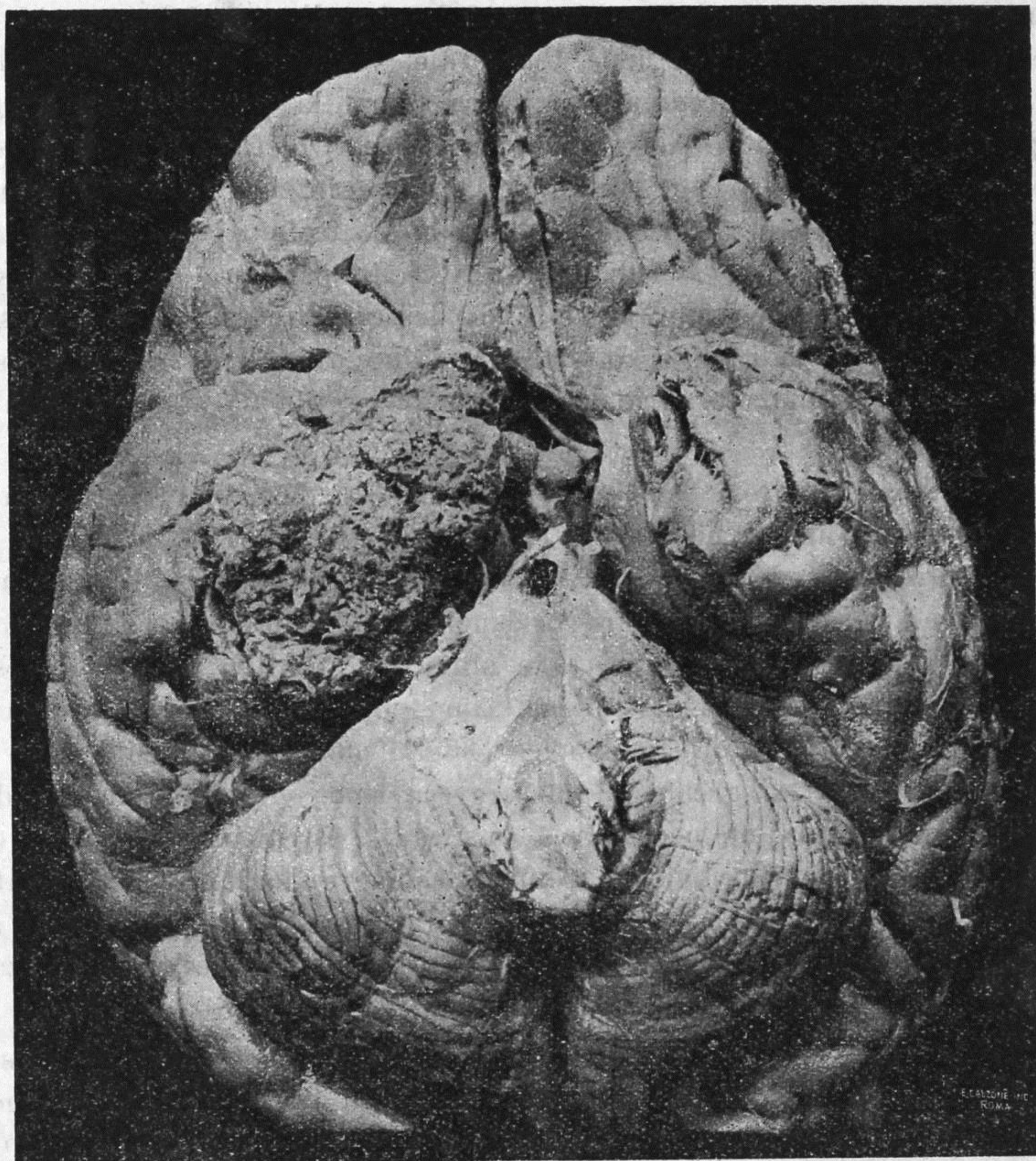


Fig. 1.

Il *nervus opticus* di destra è estremamente rigonfio e a superficie convessa; quello di sinistra appare alquanto rigonfio, ma a superficie piana. La metà destra del ponte ha perduto il suo aspetto convesso ed ha preso un aspetto piuttosto piano. I fasci del trigemino di destra sono alquanto dissociati.

Praticato un taglio frontale attraverso la metà anteriore del lobo temporale si osserva (fig. 2) che le estremità anteriori del 2° e 3° giro temporale di destra sono completamente invase da un tessuto neoplastico, che colpisce la

sostanza grigia e la bianca. Il giro temporale superiore del medesimo lato è compresso. Il tessuto neoplastico è nettamente limitato.

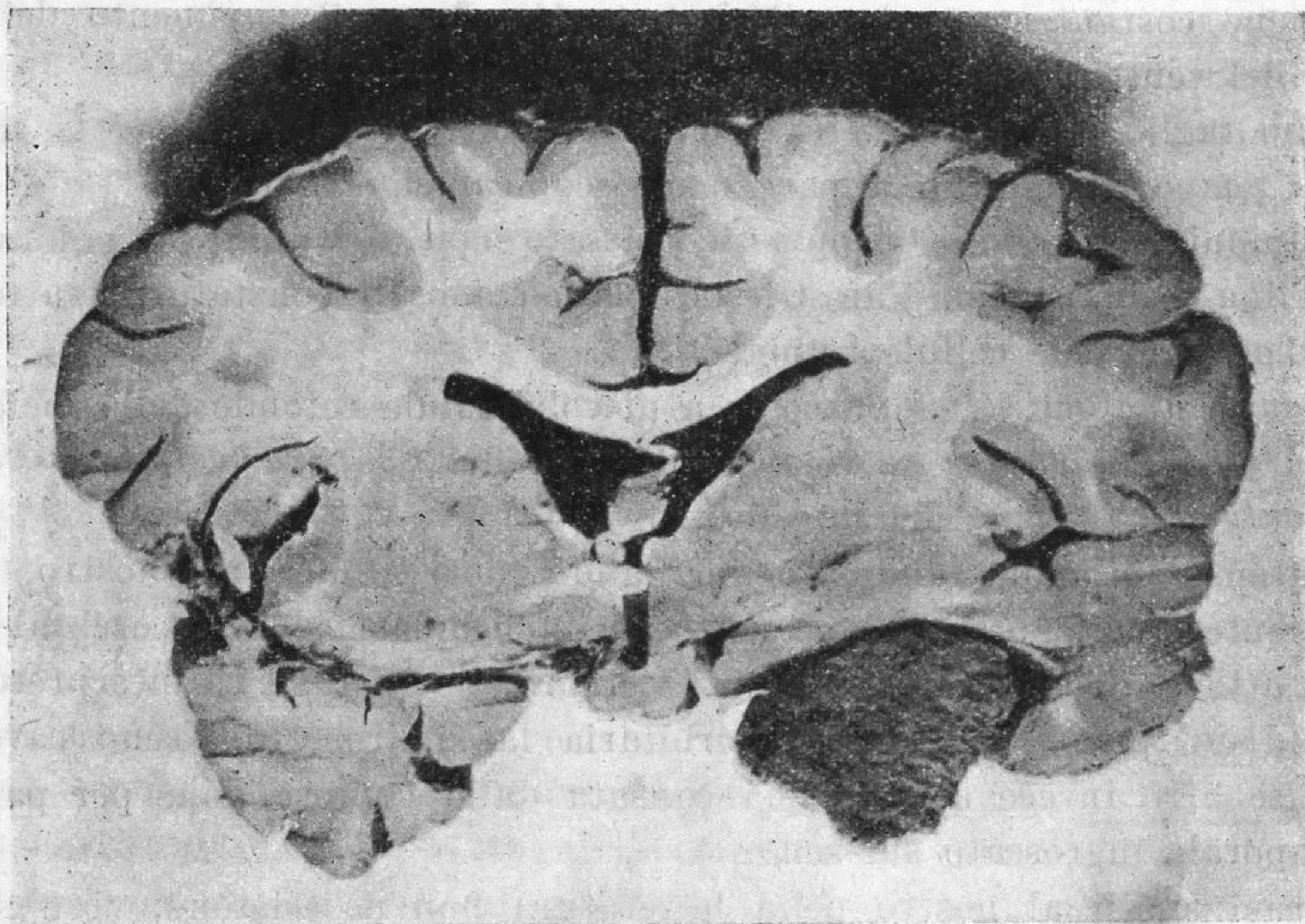


Fig. 2.

In un taglio frontale praticato attraverso la parte media del talamo (fig. 3) si osserva che a destra la sostanza dei giri temporo-occipitale mediale,

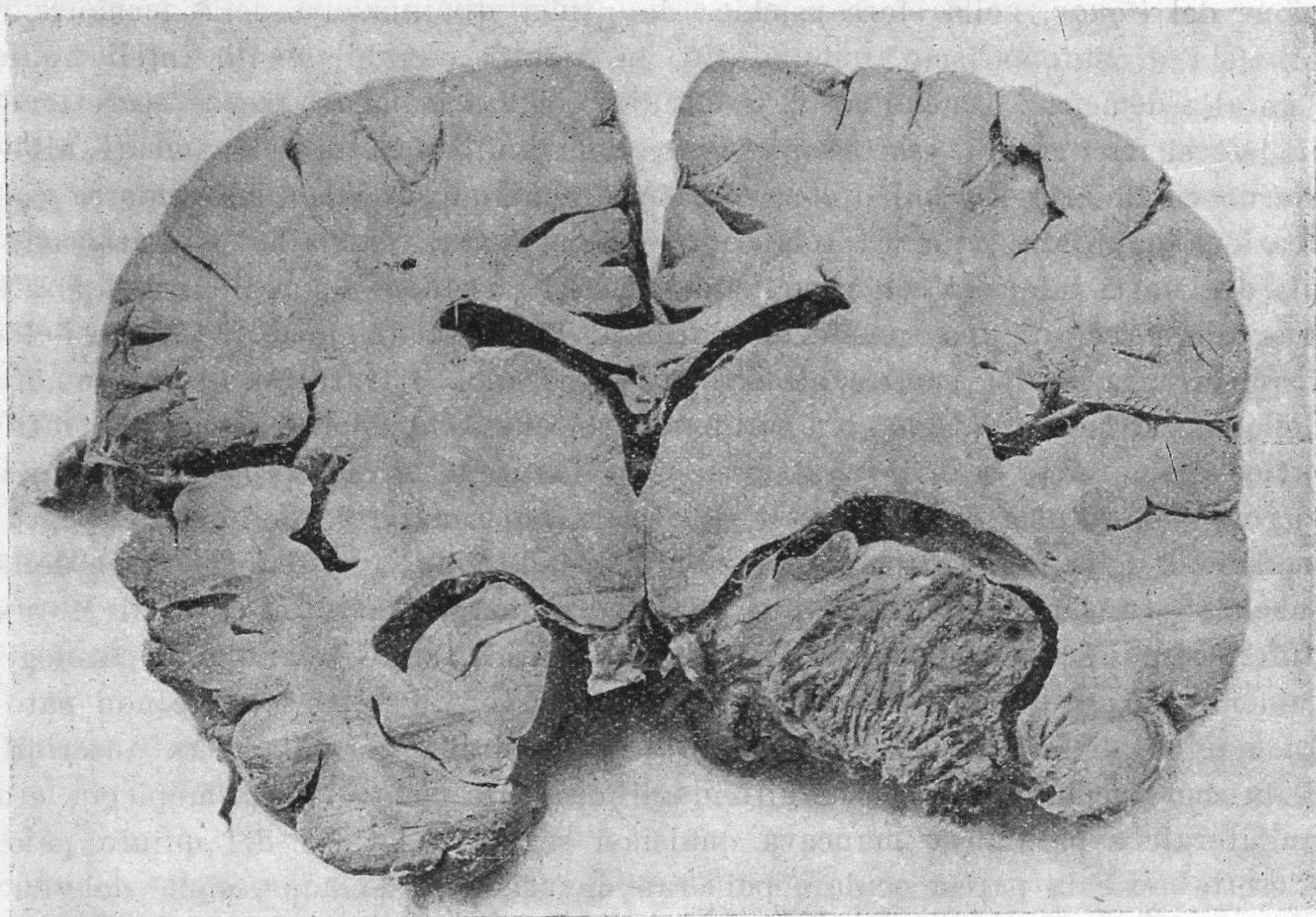


Fig. 3.

del *lobulus fusiformis* e del terzo giro temporale è convertita in una massa neoplastica simile per forma e struttura a quella trovata nel taglio precedente.

Il corno d'Ammone è alquanto schiacciato contro il *cornu inferius* del ventricolo laterale, ma rimane libero dall'infiltrazione neoplastica. Il neoplasma si mantiene costantemente ben limitato anche verso il pavimento del *cornu inferius* del ventricolo laterale.

In un taglio praticato attraverso lo *splenium corporis callosi* la sostanza dei giri temporo-occipitali appare macroscopicamente normale.

Campioni del tessuto neoplastico fissato con formalina e colorati con ematossilina-eosina e con Van Gieson permettono di constatare trattarsi di un sarcoma a piccole cellule rotonde.

Diagnosi anatomica. — Sarcoma a piccole cellule rotonde della metà anteriore dei *gyri temporales medius et inferior*, del *temporo-occipitalis medialis* e del *lobulus fusiformis*, del lato destro.

L'autopsia adunque dimostrò che la diagnosi clinica nel nostro caso fu duplicemente errata, e perchè si pensò ad un neoplasma extra-cerebrale, mentre si trattava di un neoplasma intracerebrale, e perchè si interpretò come dovuta ad un tumore della cavità orbitaria la sindrome del seno cavernoso, che si riscontrò invece all'autopsia causata dalla compressione per parte del lobo temporale ingrossato sul seno.

Di casi simili al nostro nella letteratura non ne esistono; vi è solo un caso di Morax, che però presenta col nostro solo superficiali somiglianze differendone sostanzialmente. In questo caso v'erano i sintomi generali di ipertensione endocranica sotto forma di cefalea, papillite destra, aumento di pressione del *liquor*, nella sfera psichica dapprima diminuzione della memoria e attacchi di automatismo ambulatorio, in seguito obnubilamento intellettuale fino alla demenza, osmemi sotto forma di « odeur d'humeur » senza secrezione; inoltre si riscontrava esoftalmo destro con limitazione dei movimenti all'esterno ed in alto del bulbo corrispondente, emianopsia omonima sinistra con reazione pupillare emiopica relativa (reazione lenta), cammino esitante, astenia degli arti inferiori con vivacità dei riflessi patellari. La regione temporale destra era sede di una tumefazione diffusa. Fu fatta diagnosi di tumore della fossa cranica media mentre all'autopsia si riconobbe trattarsi di un tumore della faccia basale del lobo temporale destro, che comprimeva il nervo e tratto ottico omolaterale e inviava attraverso la *fissura orbitalis superior* una propagine (del volume di una noce) nella parte superolaterale dell'orbita. La tumefazione della regione temporale era in dipendenza di una deformazione dello scheletro causata dallo sviluppo del tumore intracranico. Il caso di Morax differisce adunque in parte dal nostro, sia clinicamente che anatomopatologicamente. In quello infatti esisteva un segno importante, per quanto non patognomonico, di lesione del lobo temporale e precisamente della metà anteriore della sua faccia basale, costituito dagli osmemi, mentre l'oftalmoplegia era unilaterale e parziale e mancava qualsiasi segno di lesione del quinto paio. L'esoftalmo e la paresi oculare poi eran dovuti, non a compressione del seno cavernoso, ma a compressione del bulbo oculare e del 3° e 6° paio per parte della propagine orbitaria del tumore. Anche nel caso di Morax la diagnosi fu errata e furono, secondo l'autore, specialmente l'emianopsia con reazione

emiopica relativa e le modificazioni orbito-temporali che trassero all'equivoco. L'autopsia diede piena ragione di tutti i sintomi.

Anche nel caso nostro con la scorta del reperto anatomo-patologico tutta la sintomatologia clinica è facilmente spiegabile.

La presenza di una neoplasia intracerebrale ci dà ragione dei sintomi generali e precoci sotto forma di cefalea, vomito, diminuzione del *visus* con papilla da stasi bilaterale, ma prevalente a destra. Il non aver dato importanza sufficiente a ciò fu la causa precipua dell'errore diagnostico, perchè noi sappiamo come nei neoplasmi extra-cerebrali basilari i sintomi generali, contrariamente a quanto accadde nel presente caso, sono tardivi e poco accentuati. La compressione del seno cavernoso ci dà la spiegazione dell'oftalmoplegia totale destra, dell'edema della regione temporo-zigomatica e della metà della faccia dello stesso lato. Il 3° e 4° paio infatti decorrono con la branca-oftalmica del 5° paio nella parete laterale del seno, il 6° paio nel suo interno mentre anteriormente il seno riceve la vena oftalmica superiore ed inferiore. La vena oftalmica superiore è poi a sua volta in comunicazione con la vena facciale anteriore. Del resto la paralisi totale del 3° paio può trovare la sua spiegazione anche in alterazioni dovute alla compressione esercitata dal lobo temporale ingrossato dal tumore sul tronco nervoso, che all'autopsia si riscontrò schiacciato.

La compressione del seno cavernoso non può invece dare piena ragione delle alterazioni riscontrate nell'ambito del trigemino di destra. Queste erano consistite in disturbi della sensibilità subiettiva sotto forma di parestesie nel campo della prima, seconda e terza branca, che erano dolorose alla compressione; e in disturbi della sensibilità obiettiva sotto forma di ipoestesia nel campo della seconda branca. La compressione del seno cavernoso potrebbe dare ragione soltanto dei disturbi constatati nell'ambito della branca-oftalmica per le ragioni anatomiche su accennate. Ma l'autopsia dimostrò che i fasci del trigemino di destra erano alquanto dissociati. Adunque è ancora la compressione per parte del neoplasma, che va ritenuta responsabile delle alterazioni così diffuse nell'ambito del 5° paio. Ed è ancora la compressione, per quanto indiretta, per parte della massa neoplastica, che chiarisce la paralisi parziale del 3° paio e la paralisi del 6° paio di sinistra e la paresi a tipo centrale del 7° paio di destra. Infatti alla sezione anche il tronco dell'oculo motorio di sinistra si constatò alquanto compresso, per quanto non così profondamente alterato come il destro; ciò che rende anche conto delle più gravi lesioni funzionali di quest'ultimo, mentre le alterazioni già macroscopicamente rilevabili nel ponte, possono spiegare la paralisi dell'abducente di sinistra. Infine la paresi del facciale di destra a tipo centrale è poi spiegabile mediante una compressione a distanza della parte inferiore del *gyrus centralis anterior* di sinistra.

La presenza del neoplasma ci rende conto del comportamento apparentemente così capriccioso dei riflessi nel nostro paziente. In esso infatti mancavano bilateralmente i radio- e cubito-pronatori, il riflesso dei flessori, i patellari, gli achillei e gli addominali, mentre a sinistra mancava il riflesso bicipitale e il tricipitale era assai scarso. Tali alterazioni dei riflessi infatti sono

ben spiegabili con quelle alterazioni dei cordoni posteriori e particolarmente delle radici posteriori, che in casi di tumori di varie localizzazioni (nell'asse cerebro-spinale) sono state dimostrate da numerosi autori (a datare da Batten e da Collier), e interpretate, secondo i più, come dovute in parte all'azione dell'aumentata pressione sulle radici posteriori, in parte all'azione di tossine. La dimostrazione anatomica di tali lesioni nei tumori del lobo temporale è stata data da Monckemöller e Kaplan, i quali, in un caso di mixo-sarcoma della parte basale del lobo temporale destro hanno potuto mettere in evidenza grave degenerazione delle radici posteriori nel loro decorso sia extra che endomidollare, grave degenerazione dei cordoni posteriori con ispessimento delle pareti vascolari e dilatazione degli spazi perivascolari nel loro territorio, qualche piccola zona di sclerosi nei cordoni antero-laterali.

Assai degno di nota nel caso nostro, e che concorse a far deviare il giudizio diagnostico, fu la mancanza dei sintomi più importanti e tipici di lesione del lobo temporale, vale a dire, prescindendo dai sintomi afasici, sui quali non si poteva far conto (il neoplasma era sito a destra) dell'emiplegia alterna superiore, dell'atassia, dei disturbi del gusto e dell'olfatto. Viene adunque confermato come tali sintomi possano non raramente mancare nelle neoplasie del lobo temporale, specie del destro, il quale appartiene alle zone così dette mute. È particolarmente notevole nel caso nostro la mancanza di disturbi della funzione olfattoria e gustativa. Nel paziente in discorso mai furono osservati nè disturbi irritativi dell'odorato, sotto forma di osmemi, nè sintomi di *deficit* sotto forma di ipo- od anosmia, mentre erano lese quelle formazioni nelle quali dai più viene localizzata la supposta zona olfattoria. Infatti il g. *hippocampi* con l'*uncus* erano invasi dalla massa neoplastica, mentre l'*hippocampus*, pur rimanendo libero da questa, era schiacciato contro il *cornu inferius* del ventricolo laterale. Questo conferma quanto dice Oppenheim; cioè che le illusioni ed allucinazioni olfattorie sono un buon segnacolo delle lesioni di questa zona, ma che però il loro valore diagnostico è dubbio; perchè più volte, come nel caso nostro, nonostante la lesione di essa, non furono constatate. E di tali casi prima del nostro ne furono osservati oltre che da Oppenheim, da Loewenstein e da Mingazzini. Ciò non deve sorprendere nè sarebbe giusto invocare questi dati d'osservazione, come prova della fallacia della localizzazione dell'area corticale olfattoria nella regione ippocampica. Infatti oramai è dimostrato, in base a una larga statistica, quanto grandi siano le possibilità di compensi in questa funzione per parte delle formazioni del lato opposto. Questi compensi richiedono un certo tempo per intervenire onde, quando si tratti di lesioni a rapida insorgenza (rammollimenti, emorragie), vien lasciato il tempo, perchè un *deficit* funzionale temporaneo di grado più o meno spiccato si possa instaurare. Questa possibilità non sussiste per le lesioni a lento sviluppo quali i tumori, nelle quali i compensi hanno tutto il tempo di intervenire parallelamente al progredire delle alterazioni anatomiche, e quindi viene a mancare ogni ragione di *deficit* funzionale. E quanto ho detto per la mancanza di disturbi dell'olfatto può ripetersi per quelli del gusto. La zona corticale per questo senso viene infatti dai più localizzata nell'area olfattoria oltre che nel *lobulus lingualis*, il quale però non era leso nel caso nostro.

Degna di nota in questo è la mancanza di accessi epilettici e di qualsiasi equivalente epilettico, nonostante che fosse lesa la regione del polo temporale, alla quale il Knapp assegna un particolare valore nella produzione dell'epilessia. Egli dichiara di averla personalmente costantemente osservata nei tumori di questa sede e a questo proposito cita tre casi personali e altri di Jackson e Beevor, Janus, Kaplan, Loewenstein, Makrocki, Mills, Niessl v. Mayendorf ai quali si possono aggiungere due casi di Pfeifer, uno di Vogt, uno di Conolly Norman e uno di Starr Weir. Il mio caso però dimostra che anche nei tumori del polo temporale la presenza di epilessia non è costante, tanto più che al mio si possono aggiungere due casi di Pfeifer, uno di Lücken ed uno del Mingazzini.

A un ultimo punto desidero di accennare, a quello che riguarda la fine topodiagnostica dei tumori nell'ambito stesso dei lobi temporali. Data infatti la grossezza relativa dei lobi in discorso, la multiformità ed importanza delle loro aree sensoriali, specie del sinistro, appare desiderabile di poter spingere più avanti la nostra indagine per vedere se sia possibile distinguere una varia sintomatologia di questi tumori a seconda delle varie faccie dei lobi temporali su cui essi sono impiantati, ciò che è di importanza capitale per il chirurgo. Dopo i tentativi di Duret, Mingazzini con un corredo di osservazioni assai più ampio, pose quelle, che egli chiama le prime basi per lo studio di questo problema.

Quest'autore ha discriminato, a tale scopo, quattro categorie in ordine alla sede. L'una abbraccia i casi nei quali il tumore colpiva la metà o tutt'al più i due terzi anteriori della faccia convessa dei tre giri temporali. L'altro è costituito da casi nei quali il neoplasma interessava approssimativamente il terzo posteriore dei detti tre giri, cioè della faccia stessa. La terza si riferisce ai casi di tumore della faccia inferiore-posteriore del lobo temporale (*lobulus lingualis* e metà posteriore del *fusiformis*); alla quarta appartengono i neoplasmi della regione del *gyrus hippocampi* e della metà anteriore del *lobulus fusiformis*.

Nella prima categoria (comprendente i tumori della metà anteriore del primo, secondo e terzo giro temporale) si trovano quasi sempre assai spiccati i sintomi generali, quantunque qualche rara volta possano mancare (caso di Oppenheim). Frequentissimi i sintomi di deficienza motoria, sotto forma di emiparesi più o meno spastica e di ptosi palpebrale dal lato opposto al tumore; meno frequente è la paresi dell'*abducens*. Qualche volta (Löwenstein) sono stati osservati anche paralisi mimica della faccia e disturbi del senso stereognostico dal lato contrario al neoplasma. Quando poi il neoplasma risiede a sinistra, allora compaiono anche disturbi del linguaggio, raramente in forma di disartrie, più spesso con il quadro dell'afasia sensoriale transcorticale o amnestico-sensoriale; essi però non sono costanti (caso V di Oppenheim).

Nei tumori della 2^a categoria che colpiscono la metà posteriore della faccia convessa del lobo temporale, o anche tutta questa faccia, i sintomi generali e l'emiparesi del lato opposto (al lato del neoplasma) si trovano quasi sempre. Un fatto, che spicca assai di frequente, si è che la paralisi dei muscoli oculari non si limita al *levator palpebrae* e all'*abducens*, ma colpisce

tutti o quasi i rami dell'*oculomotorius*, in modo da aversi una paralisi alterna prevalentemente superiore (o anche superiore e inferiore). Talvolta il terzo paio viene colpito perfino dal lato opposto, donde un'*ophthalmoplegia fere totalis utriusque oculi*. È stato notato pure talvolta nistagmo bilaterale, tendenza alla deviazione coniugata del capo e degli occhi e rigidità della nuca. Se poi il tumore risiede a sinistra, esistono sempre disturbi afasico-sensoriali.

Quando adunque la sindrome focale è costituita da emiparesi totale associata a ptosi controlaterale e a paresi di uno o di ambedue gli *abducentes*, è più verosimile che il tumore si sia limitato ai *due terzi anteriori della faccia convessa* del lobo temporale. Se invece l'analisi semeiografica rivela una partecipazione alla paresi di tutti o quasi i rami dell'*oculomotorius* del lato del tumore o da ambedue i lati, e soprattutto se vi si aggiungono nistagmo o deviazione coniugata del capo e degli occhi, si ha una relativa probabilità per ritenere che il tumore abbia invaso la *metà posteriore di detta faccia*. L'ipoal-gia controlaterale, la rigidità pupillare e la presenza dei disturbi afasico-sensoriali o disartrici (quando il tumore risiede a sinistra) si trovano indifferentemente, sia il tumore limitato alla zona anteriore sia alla posteriore della faccia convessa del lobo temporale.

In una parola, secondo Mingazzini, quanto più la emiplegia alterna superiore diventa completa (per quanto concerne i rami del terzo paio) e bilaterale, quanto più numerosi vi si aggiungono sintomi bulbo-cerebellari, tanto più si deve presumere che il tumore della faccia convessa del lobo temporale tende a portarsi all'indietro, o che qui è quasi esclusivamente localizzato. La ragione di dette particolarità semeiologiche è riposta nel fatto che il tumore a misura che si svolge internamente e posteriormente tanto più facilmente tende a comprimere il *pes pedunculi* (e quindi l'*oculomotorius*); se si porta più indietro ancora, deve facilmente far risentire gli effetti della compressione sul cervelletto, sul ponte e sul bulbo.

Nei tumori appartenenti alla terza categoria, cioè interessanti la zona posteriore della faccia inferiore (sfenoidale) del lobo temporale comprendente il *lobulus lingualis* e la metà posteriore del *fusiformis* i sintomi generali solo di rado possono mancare (caso I di Knapp). Fra i sintomi focali sono per lo più segnalati la *paralisi unilaterale dell'abducens*, la *ptosi*, l'*emiparesi* e l'*emianestesia* o anche la *paralisi isolata del facciale*. Duret però avverte che non di rado i segni di localizzazione propri della lesione del lobo temporale fanno difetto, certo è che spesso mancano disturbi afasici (anche nei tumori a sinistra). Tuttavia si possono svolgere, se soprattutto si formano emorragie nella sostanza del neoplasma, come insegna un caso di Bonvicini. Il caso VI di Oppenheim contrastava con l'assenza di qualsiasi disturbo locale, mentre completi erano tutti i sintomi generali, sicchè fino all'*obitus*, si propense per un *hydrocephalus int. acquisitus*.

Infine nei tumori della quarta categoria, in quelli cioè che colpiscono la zona anteriore della faccia infero-interna comprendente il *g. hippocampi* e la metà anteriore del *lobulus fusiformis*, sono state segnalate di frequente allucinazioni ed illusioni dell'olfatto e del gusto, paracusie ed ipoacusie. Tuttavia, come già vedemmo, Oppenheim fa osservare come qui il valore diagno-

stico delle allucinazioni olfattorie sia molto dubbio, poichè più d'una volta, malgrado la lesione della regione ippocampica, non si è constatato alcun disturbo dell'olfatto: altrettanto si ripeteva nel caso di Löwenstein. La loro presenza invece è quasi sempre segnacolo dell'essere questa porzione del lobo invasa dal tumore. Un caso di Mingazzini dimostra che i tumori della zona anteriore della faccia intero-interna possono esplicarsi con una sindrome completamente identica a quella che si trova nei tumori della zona posteriore della faccia stessa.

Riassumendo: una volta diagnosticato un tumore del lobo temporale, secondo Mingazzini, potranno essere utilizzati i seguenti criteri clinici per determinare quale zona del medesimo sia a preferenza colpita. Si terrà presente cioè che emiparesi accompagnata da ipoalgie omolaterale si trovano assai di frequente nei tumori della zona posteriore della faccia inferiore, più di rado in quelli della zona anteriore della faccia inferiore del lobo temporale; in questa invece dominano, sebbene non costantemente, i disordini a carico dell'olfatto e del gusto. La presenza di una paralisi alterna superiore parla in favore di un tumore occupante la zona posteriore della faccia convessa; e se detta paralisi sia bilaterale, e soprattutto associata a sintomi bulbo-cerebellari, si dovrà ritenere quasi con certezza che sia colpita la zona posteriore della faccia stessa.

Questi precetti di Mingazzini sono stati confermati da Ciuffini e da Gianuli; dal primo in base a due casi, dal secondo in base a casi personali e a casi di Kennedy e di Stern.

Occorre ora vedere se i precetti di Mingazzini si dimostrano applicabili al caso nostro. In questo, come abbiamo veduto, si tratta di un sarcoma della metà anteriore dei giri temporali medio e inferiore, del giro temporo-occipitale mediale e del *lobulus fusiformis* di destra, di un tumore occupante quindi parte della prima (corrispondente alla metà o due terzi anteriori dei giri temporali) e tutta la 4ª zona (corrispondente al *gyrus hippocampi* e alla metà anteriore del *lobulus fusiformis*) di Mingazzini.

Ora il nostro infermo presentò spiccati sintomi generali, inoltre a destra sindrome del seno cavernoso con segni di lesione per parte di tutta la parte sensitiva del 5° paio e del facciale inferiore; a sinistra, paresi totale del 6° paio e parziale del 3° paio (*levator palpebrae*, *sphincter iridis*). Volendo applicare al nostro caso le regole suggerite da Mingazzini, converrà astrarre dalla sindrome del seno cavernoso veramente insolita, anzi, per quanto mi consta, unica nella letteratura, la quale complicava singolarmente la sintomatologia. Ora qui eravi paresi del 7° inferiore omolaterale; si avevano invece segni di *deficit* parziale per parte dell'oculomotore comune del lato opposto e del 6° paio; mancavano il nistagmo, la tendenza alla deviazione coniugata del capo e occhi la rigidità della nuca, sintomi cerebellari e l'emiparesi controlaterale degli arti. Fecero inoltre difetto le allucinazioni sensoriali caratteristica della 4ª categoria, ciò che del resto è stato come abbiamo visto ripetutamente segnalato da vari autori, tra i quali Mingazzini. In complesso, se la sindrome del seno cavernoso fosse mancata, il tumore appunto per la presenza della paresi del 5° e del 6° paio del lato opposto avrebbe dovuto essere classi-

ficato tra quelli della prima zona. Quindi, avuto riguardo alle riserve fatte sulla possibile mancanza delle allucinazioni sensoriali, la localizzazione sarebbe stata, per quanto è possibile, esatta.

Questa nuova osservazione quindi non infirma i precetti di Mingazzini che conservano il loro valore. Essa dimostra inoltre come in casi simili al mio si debba tener conto della possibile presenza di una lesione del seno cavernoso dovuta a compressione per parte di un neoplasma del lobo temporale, che può non dare segni caratteristici, mentre conferma che la mancanza di allucinazioni gustative e olfattorie non è criterio sufficiente per escludere un neoplasma della metà anteriore della faccia basale del lobo temporale. Per evitare poi l'errore da me fatto di confondere un neoplasma intracerebrale con uno extracerebrale, sarà utile dare un grande valore all'intensità e precocità dei sintomi generali.

BIBLIOGRAFIA.

- BATTEN e COLLIER. *Brain*, 1899.
 BONVICINI, cit. in REDLICH, *Hirntumor Lewandowsky's*, Handbuch Bd. III, S. 547.
 CIUFFINI. *Contributo allo studio clinico ed anatomo-patologico dei tumori del lobo temporale*. Policlinico, vol. XXIV, M, 1917.
 CONOLLY NORMAN. *A case of intracranial tumour*. Journ. of mental science, July, 1890.
 DURET. *Sur les manifestations des tumeurs du lobe occipital et du lobe temporo-sphénoïdal*. Rev. Neurol., n. 21, 1903.
 IDEM. *Les tumeurs de l'encéphale* Paris, 1905.
 GIANNULI. *Sui tumori del lobo temporale*. Riv. di Patologia nervosa e mentale, anno XX, fasc. 12.
 KNAPP. *Die Geschwülste des rechten und linken Schläfenlappens*. Wiesbaden, 1905.
 IDEM. *Die Tumoren des Schläfenlappens*. Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych., Bd. 24, H. III, IV und V, S. 226.
 LOEWENSTEIN. *Entfernung des Hinterhaupts- und Schläfenlappens*. Arbeiten a. Monakow's Inst., V.
 LÜCKEN. *Die Diagnose und Symptomatologie der Tumoren des rechten Schläfenlappens*. Inaug. Dissert. Kiel, 1919.
 MINGAZZINI. *Studi sulla semejologia dei tumori delle varie zone del lobo temporale*. Riv. di Pat. nerv. e ment., vol. XVIII, 1913.
 IDEM. *Nouvelle contribution à la séméiologie des tumeurs de zone déterminées du lobe temporal*. Rev. Neurol., II sem., n. 13, 1914.
 MONCKEMÖLLER und KAPLAN. *Symptomatischer Korsakoff und Rückenmarkserkrankungen bei Hirntumor*. Allg. Zeitschr. f. Psych., Bd. 56, 1899.
 MORAX. *Annales d'oculist.*, T. 138, p. 264, 1907.
 OPPENHEIM. *Die Geschwülste des Gehirns*, II Aufl., 1912.
 IDEM. *Lehrbuch der Nervenkrankh.*, VI Aufl., 1913.
 IDEM. *Beiträge zur Diagnose und Therapie der Geschwülste im Bereich des zentralen Nervensystems*. Berlin, 1907.
 IDEM. *Beiträge zur Diagnose des Tumor cerebri und Meningitis serosa*. Monatsschrift. f. Psych. und Neurol., Bd. XIX, S. 135-221.
 PFEIFER. *Psychische Störungen bei Hirntumoren*. Arch. f. Psych., Bd. 47, S. 558, 1910.
 IDEM. *Ueber explorative Hirnpunktion und Schädelbohrungen usw.* Arch. f. Psych., Bd. 42, 12.
 IDEM. *Weitere Erfahrungen ueber Hirnpunktionen*. Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych., Bd. X, 1912.
 VOGT. *Die Epilepsie des Kindesalters*. Berlin, 1910.

FINE DEL VOLUME XXVII (Sezione Medica).

Diritti di proprietà riservata. — L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.

